

Aus der Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie
(Leiter: Prof. Dr. J. Hammerstein) der Universitätsfrauenklinik
(Direktor: Prof. Dr. H. Lax) der Freien Universität Berlin

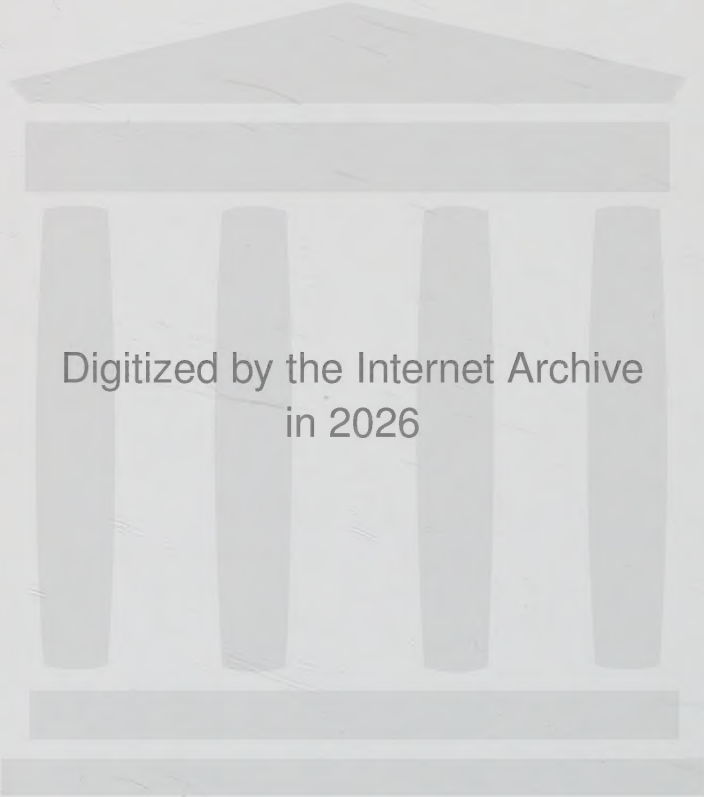
Der Einfluß des Clomiphens auf Kolpocytologie, Zervixfaktor und Basal- temperatur bei anovulatorischen Frauen

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Jörg Meckies
aus Berlin

1971



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548807_0062

Aus der Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie
(Leiter: Prof. Dr. J. Hammerstein) der Universitätsfrauenklinik
(Direktor: Prof. Dr. H. Lax) der Freien Universität Berlin

Der Einfluß des Clomiphens auf Kolpocytologie, Zervixfaktor und Basal- temperatur bei anovulatorischen Frauen

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Jörg Meckies
aus Berlin

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
I. Einleitung	1
I. A Die Kybernetik der Ovarialfunktion	2
I. B Einfache diagnostische Kriterien zur Beurteilung der Ovarialfunktion	6
1) Zervixfaktor	6
2) Kolpocytologie	7
3) Basaltemperatur	10
I. C Vergleich der verschiedenen Kriterien	13
I. D Anovulatorische Störungen	15
I. E Möglichkeiten der Ovulationsauslösung	18
I. F Pharmakologie und klinische Anwendung des Clomiphens	19
I. G Wirkungsmechanismus des Clomiphens	22
I. H Einfluß des Clomiphens auf die drei diagnostischen Kriterien und die Hormonausscheidung	25
II. Eigene Untersuchungen	28
II. A Methodik	28
II. B Therapeutisches Vorgehen	31
II. C Vorbemerkungen zur Dokumentation der Ergebnisse	32
II. D Kasuistiken	33
II. E Zusammenstellung der klinischen Ergebnisse	73
III. Diskussion	84
Zusammenfassung	93
Literaturverzeichnis	94
Lebenslauf	

I. EINLEITUNG

Als eine der letzten großen Fortschritte auf dem Gebiet der Behandlung der anovulatorischen Sterilität seit der Einführung der Gonadotropine hat sich die Entwicklung nicht-proteinartiger Ovulationsauslöser erwiesen. 1961 berichteten Grenblatt u. a. (23) als erste über die Auslösung von Ovulationen mit Clomiphen bei anovulatorischer Sterilität. Inzwischen sind weitere nicht-proteinartige Stoffe wie z. B. Sexovid und 3-Methoxy-epioestriol in Erprobung.

Die Effektivität der Ovulationsauslösung durch Clomiphen ist heute unbestritten, allein der Wirkungsmechanismus gab bis heute zu vielen Spekulationen Anlaß, und die Diskussion ist noch in vollem Flusse.

Bei über 300 klinischen und experimentellen Arbeiten sind nur vereinzelt die Auswirkungen des Clomiphens auf einfache diagnostische Möglichkeiten zur Erkennung der Ovulationsauslösung wie Basaltemperatur, Zervixfaktoren und Kolpocytopologie in fortlaufenden Kontrollen mitgeteilt worden. Da keine genaue zeitliche Korrelation zwischen Clomiphen und Ovulationsauslösung besteht, könnten gerade diese einfachen Untersuchungsmethoden zur Beurteilung des Konzeptionsoptimums nach Clomiphen für die Praxis eminent wichtig sein. In dieser Arbeit wird deshalb die Frage untersucht, wie sich Basaltemperatur, Zervixfaktor und Kolpocytopologie unter dem Einfluß von Clomiphen verhalten, ob und in welchem Ausmaß die dem Clomiphen zugesprochene regressive Wirkung (24) auf Kolpocytopologie und Zervixfaktor erkennbar ist, und welche Konsequenzen sich aus dem zeitlichen Ablauf dieser Kriterien im Hinblick auf das Konzeptionsoptimum ergeben.

I. A Die Kybernetik der Ovarialfunktion

Die Theorie über die Kybernetik des zyklischen Geschehens bei der Frau ist sehr kompliziert und in vielen Einzelheiten noch nicht geklärt. Es besteht ein von der Großhirnrinde beeinflusster neuro-hormonaler Funktionskreis, der sich aus mindestens fünf Stellgliedern zusammensetzt und nach dem Prinzip der Rückkopplung reguliert wird.

Stellglieder in zentrifugaler Reihe sind (5):

- 1) Limbisches System
- 2) Hypothalamus
- 3) Hypophysenvorderlappen
- 4) Periphere Drüse
- 5) Erfolgsorgan

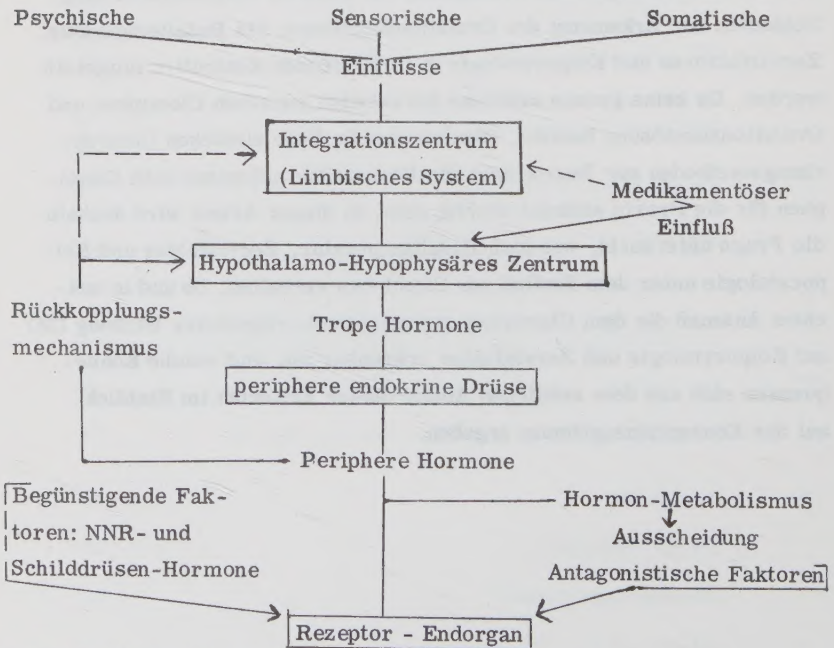


Abb. 1: Schema der endokrinen Regulationskette (27).

Alle mit der Ovulation zusammenhängenden Vorgänge stehen unter dem direkten oder indirekten Einfluß der hypophysären gonadotropen Hormone. Von diesen gibt es beim Menschen zwei, das follikelstimulierende Hormon oder FSH und das Luteinisierungshormon oder LH. Bei verschiedenen Tierspezies spielt noch ein drittes gonadotropes Hormon, das luteotrophe Hormon (LTH) oder Prolactin, eine Rolle. Beim Menschen ist es mehr als fraglich, ob es für die Regulation der Ovarialtätigkeit eine Bedeutung hat. (74) Dem FSH kommen mehr oder weniger ausschließlich morpho-genetische Funktionen zu, es regelt speziell die ersten Entwicklungsstadien des Follikels. Die ovarielle Hormonbildung steht dagegen überwiegend, wenn nicht sogar ausschließlich unter dem Einfluß des LH. Das LH kann aber nur dann wirksam in die Steroidbiosynthese eingreifen, wenn die morphologischen Voraussetzungen hierfür zuvor vom FSH geschaffen worden sind. Insofern bilden diese beiden Gonadotropine eine funktionelle Einheit (29).

Nach einem von Buschbeck (11) auf Grund tierexperimenteller Befunde aufgestellten Schema bedingt:

FSH	das Thekawachstum,
FSH und LH	die Oestrogenproduktion in der Theka,
Oestrogene	
der Theka	das Granulosawachstum,
FSH, LH und die unter LH-Einfluß im Interstitium gebildeten Androgene	die Ovulation.

Auch wenn sich dieses Schema nicht genau auf die Vorgänge beim Menschen übertragen läßt, und die tatsächlichen Verhältnisse sicher komplizierter sind, wird doch die Komplexität der hormonalen Kontrolle von morphologischen Vorgängen im Ovar deutlich. Sind die intraovariellen hormonalen morphologischen Wechselbeziehungen im Detail noch undurchsichtig, so trifft das gleiche auch für die Korrelation zwischen hypophysären und ovariellen Hormonen im Hinblick auf die Zyklusregulation zu. So viel steht fest, daß beim Menschen zur Zeit des Follikelsprunges sowohl im Harn als auch im Plasma scharf ausgebildete Oestrogen- und LH-Maxima anzutreffen sind, wobei letzteres entweder gleichzeitig oder später, nicht dagegen früher als das Oestrogenmaximum

auftritt (28).

Man hat aus diesen vielfach bestätigten Beobachtungen gefolgert, daß der auf die Hormonbildung der Thekazellen zu beziehende präovulatorische Oestrogenanstieg nicht Folge, sondern Ursache der intermenstruellen LH Zunahme im Sinne eines Hohlwegeffektes darstellt. Andererseits könnte auch der erstmalig von Zander (72) nachgewiesene präovulatorische Progesteronanstieg für diesen Effekt verantwortlich gemacht werden. Die Ovulation wäre dann nicht das Resultat streng zentrifugal ausgerichteter Regulationsimpulse, sondern das Ergebnis eines genau abgestimmten Zusammenspiels zwischen ovariellen und hypophysären Hormonen. Die zeitliche Festlegung der Ovulation würde dann nicht nur vom hypothalamischen Schrittmacher, sondern auch von den Vorgängen im Ovar gesteuert werden. Im Hinblick darauf, daß die zur Ovulation zweifellos erforderliche LH Stimulation nur dann wirksam sein kann, wenn sie auf einen sprungreifen Follikel trifft, wäre ein solcher positiver Rückkopplungsmechanismus durchaus sinnvoll. (28)

Es wäre also der Follikel, der auf die beschriebene Weise dem hypothalamischen Zyklusregulationszentrum signalisiert, wann er ovulationsbereit ist und des LH Impulses bedarf. So bestechend diese Hypothese auch sein mag, bis zum Beweis ihrer Richtigkeit ist noch ein weiter Weg zurückzulegen, zumal auch gewichtige Gegenargumente vorgebracht werden können. (28)

Zur Abrundung des Bildes seien die typischen Veränderungen der Hormonausscheidung, wie sie auch für die Diagnostik Bedeutung besitzen, anhand der Abb. 2 dargestellt.

Insgesamt muß noch bemerkt werden, daß Progesteron alle oestrogenabhängigen Phänomene rückgängig macht.

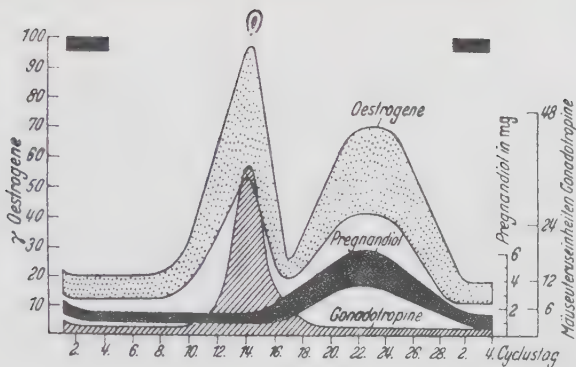


Abb. 2: Schema der Hormonausscheidung im biphasischen Menstruationszyklus der Frau auf Grund 10 forlaufend untersuchter Zyklen (29).

In der frühen Follikelphase ist die Ausscheidung aller Hormone niedrig und annähernd gleichmäßig. Zwischen dem 8. und 11. Zyklustag kommt es dann zu einem schnellen Anstieg der Oestrogenwerte im Harn, der nach 3 - 5 Tagen ein scharfes Maximum erreicht. Nach einem vorübergehenden Abfall steigt die Oestrogenausscheidung erneut auf relativ hohe Werte an, um auf diesem Niveau bis etwa 2 Tage vor der Regelblutung zu verharren. Die mit dem Mäuse-Uterus-Test nach Klinefelter (42) zu bestimmenden Gesamt-Gonadotropine, also die Summe von FSH und LH weisen nur ein einziges scharfes Maximum zum Ovulationstermin auf. Wie schon erwähnt, tritt es entweder gleichzeitig mit dem Oestrogengipfel oder kurz danach, nicht jedoch davor auf. Die Ovulation selbst dürfte ziemlich genau mit diesen zeitlich eng korrelierten Ausscheidungsmaxima der Oestrogene und Gonadotropine zusammenfallen (s. Abb. 2). Als Maß für das im Gelbkörper gebildete Progesteron nimmt die Ausscheidung seines Metaboliten Pregnanol postovulatorisch beträchtlich zu und zeigt einen ähnlichen Verlauf wie die luteale Oestrogen-Ausscheidungskurve. Legt man das erste Oestrogen-Ausscheidungsmaximum der Festlegung des Ovulationstermines zugrunde, dann kann der luteale Pregnanol-Anstieg bis zu 5 Tagen auf sich warten lassen (28).

I. B Einfache diagnostische Kriterien zur Beurteilung der Ovarialfunktion

Die Erkennung der vielschichtigen Störungen im Zyklus der Frau verlangt einen differenzierten Einsatz verschiedener Möglichkeiten, wie sie nur eine große Klinik mit einem endokrinologischen Labor bieten kann. Daneben gibt es drei diagnostische Kriterien, die einfach sind, keinen zu großen apparativen und personellen Aufwand benötigen und durchaus zur Beurteilung der endokrinologischen Situation in der Praxis herangezogen werden können. Es sind die Basaltemperatur, die funktionelle Kolpocytopathologie und die Prüfung des Zervixfaktors, die eine laufende Beurteilung der Ovarialfunktion zulassen. Besonders nach gestellter Diagnose und eingeleiteter Therapie sind diese einfachen Kriterien zur Verlaufskontrolle unentbehrlich geworden.

Im Hinblick auf die Ovulationsdiagnostik muß man zwischen Maßnahmen zur Ermittlung des Ovulationstermines und solchen zum Nachweis einer bereits erfolgten Ovulation unterscheiden. Zum ersteren gehören der Zervixfaktor und die Kolpocytopathologie, zum letzteren zusätzlich die Basaltemperatur.

1) Zervixfaktor

Die Schleimabsonderung der Zervix, die Viskosität und die Weite des Muttermundes sind einem rhythmischen Prozeß unterworfen, der in Korrelation zum endokrinologischen Geschehen während des Zyklus steht und zwar von der Oestrogen- und Progesteron-Produktion abhängt. Große Schleimmengen mit niedriger Viskosität werden während der Zyklusmitte, verhältnismäßig geringe Mengen mit hoher Viskosität in der frühen Proliferationsphase und in der späten Sekretionsphase sezerniert. (14) Durch die Bestimmung der Spinnbarkeit (d. h. die Fähigkeit, die Flüssigkeit zu einem meßbaren Faden auszuziehen) ist es möglich, den Viskositätsgrad zu bestimmen. Zur Zeit der Ovulation

sollte die Spinnbarkeit über 6 cm, während der übrigen Phasen zwischen 0 - 2 cm liegen.

Papanicolaou (54) hat in dem getrockneten Zervixschleim bestimmte Kristallisationsformen farnkrautähnlicher Verzweigungen festgestellt und die Vermutung geäußert, daß die Entstehungsursache der Kristalle in einer oestrogenen Aktivität zu suchen wäre. Rydberg (61) nannte diese charakteristischen Kristallisationsformen Farnblattkristalle. Zondek und Rozin (75) brachten sie mit der Quantität des Schleimes in Verbindung und stellten durch experimentelle Untersuchungen fest, daß diese merkwürdigen Formen auch bei Elektrolyt-Eiweiß-Polysaccharidlösungen verschiedener Konzentrationen und bei bestimmtem pH-Wert vorkommen.

Ausgedehnte Farnkraut-ähnliche Strukturen werden nur zur Zeit der praeovulatorischen Phase wahrscheinlich auf Grund der verstärkten Oestrogen-Sekretion beobachtet. Außerhalb dieser Zeit findet man nur Kristallisationsfiguren weit geringerer Ausdehnung und Ausprägung mit Beimengungen amorpher Bestandteile unterschiedlichen Grades. (Zur graduellen Einteilung des Kristallisationsgrades s. Methodik.)

Entzündliche Veränderungen der Endozervix können den Muzingehalt und den pH Wert des Zervixschleimes so verändern, daß die praeovulatorische Viskositäts-erhöhung und die Kristallisation ausbleiben können. (65)

2) Kolpocytologie

Zum Verständnis seien die verschiedenen Zelltypen der Vaginalschleimhaut in Erinnerung gebracht. Nach der Einteilung Papanicolaous (55) kann man vier Gruppen von Zellen unterscheiden:

a) Basalzellen

Sie entstammen der untersten Zellschicht und haben den geringsten Durchmesser. Ihre Form ist rund bis oval, und sie sind mit einer star-

ken basophilen Anfärbbarkeit ausgestattet. Sie kommen bei der geschlechtsreifen Frau selten vor und treten nur bei hochgradiger Atrophie des Vaginalepithels auf.

b) Parabasalzellen

Sie sind größer als die Basalzellen und sind weniger stark basophil anfärbbar. Ihr Vorkommen ist auf die Kindheit und Menopause beschränkt. Nach Smolka und Soost (64) sieht man sie auch bei Oestrogenmangelzuständen. Schon in dieser Zellgruppe tritt vereinzelt Pyknose und Eosinophilie auf.

c) Intermediärzellen

Sie sind wiederum größer als die Parabasalzellen, leicht polyedrisch und neigen zur Basophilie. Die Kerne sind relativ groß und bläschenförmig. Pyknose und Eosinophilie kommen gelegentlich vor.

d) Superficialzellen

Sie kommen überwiegend bei der geschlechtsreifen Frau vor. Ihr Auftreten sowie die Veränderungen zur Eosinophilie und Pyknose hin sind abhängig von der Ovarialfunktion. Diese Zellen sind die größten, der Form nach polyedrisch, und ihr Zytoplasma färbt sich nach dem Differenzierungsgrad der Zelle basophil bis eosinophil. Der Kern ist groß, bläschenförmig oder abhängig vom Alter der Zelle pyknotisch. Die Superficialzelle stellt den höchsten Grad der physiologischen Differenzierung dar, die durch Kernpyknose und Eosinophilie charakterisiert ist.

Definitionsgemäß versteht man unter der Kernpyknose: Eine Verminderung des Kerndurchmessers auf weniger als 5μ , das Verschwinden der Feinstruktur und eine Hyperchromasie. Die Kernpyknose und die Eosinophilie können nur durch Oestrogene provoziert werden und sind damit ein Indikator für die oestrogene Aktivität. (58)

Da diese Veränderungen während des Zyklus im allgemeinen nicht in

einem plötzlichen, sondern progressiven Verlauf erscheinen, erlauben diese Aussagen keine schematische Einteilung in Bezug auf die einzelnen Phasen, sondern es bestehen fließende Übergänge. Um vergleichbare Werte zu erhalten, bestimmt man den Pyknoseindex (PI) und den Eosinophilieindex (EI) in % der ausgezählten Zellen (s. Methodik).

Die verschiedenen Pyknoseindex- und Eosinophiliewerte während des Zyklus liegen nach Pundel (58) bei über 1100 Untersuchungen in folgenden Bereichen (s. Abb. 3):

<u>Menstruationsphase</u>	PI: 10 - 40 %
1. - 5. Tag	EI: 5 - 20 %
<u>Beginnende Follikelphase</u>	PI: 35 - 55 % - 70 %
5. - 10 Tag	EI: 5 - 12 % - 30 %
Der PI steigt schneller an als der EI.	
<u>Mittlere Follikelphase</u>	PI: 60 - 80 %
10. - 14. Tag	EI: 30 - 50 %
<u>Ovulationsphase</u>	PI: 70 - 90 %
14. - 15. Tag	Ei: 50 - 70 %
Dauer der Phase 48 Stunden, ein Wechsel erfolgt in ca. 40 Stunden.	
<u>Beginnende Corpus luteum Phase</u>	PI: 50 - 90 %
15. - 18. Tag	EI: 30 - 40 %
<u>Mittlere Corpus luteum Phase</u>	PI: 20 - 50 %
18. - 25. Tag	EI: 6 - 20 %
<u>Fortgeschrittene Corpus luteum Phase</u>	PI: 10 - 50 %
25. - 28. Tag	EI: 5 - 40 %

Bei 75 % der Untersuchungen Pundels treten zwei Maxima in der Kurve auf. 15 % zeigen ein drittes Maximum 2 - 3 Tage vor der Menstruation. Die Kurven des PI und EI verlaufen nicht immer parallel, sondern können divergieren.

Nach der Ovulation tritt eine starke Fältelung und Haufenbildung der Oberflächenzellen auf, die auf den Einfluß des Progesterons zurückzuführen sind.

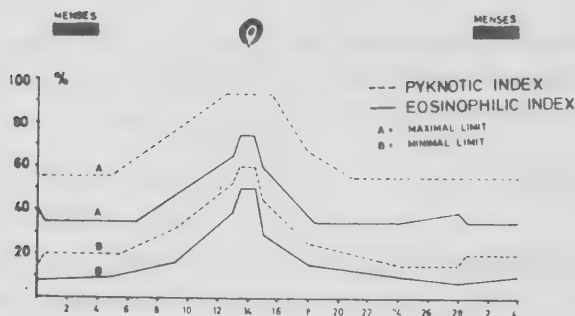


Abb. 3: Schema der kolpocytologischen Befunde im Verlauf des normalen Zyklus nach Pundel (58) .

3) Basaltemperatur

Van de Velde (69) wies 1904 erstmalig auf Zusammenhänge zwischen dem Verlauf der Körpertemperatur und dem weiblichen Zyklus hin, konnte diese jedoch nicht beweisen.

Experimentell fand man dann, daß beim Mann, bei der Frau nach der Menopause und bei Kastratinnen die Gabe von Progesteron eine Temperaturerhöhung zur Folge hatte (3). Die Zufuhr von Oestrogenen dagegen bewirkte eine Temperatursenkung (16).

Wenn eine gesunde geschlechtsreife Frau ihre morgendliche Aufwachtemperatur während des Zyklus mißt, so verläuft diese Kurve biphasisch. Entsprechend der Oestrogen- und Progesteronsekretion (s. Abb. 2)

liegt diese Kurve während der Proliferationsphase zwischen $36,6$ und $36,8^{\circ}\text{C}$ und hat ihr Minimum zur Zeit des Oestrogenausscheidungsmaximums. Um den Zeitpunkt des Follikelsprunges steigt die Temperatur innerhalb von 1 - 2 Tagen um mindestens $0,3 - 0,5^{\circ}\text{C}$ an, um während der Sekretionsphase auf diesem Niveau zu verharren. Bei Beginn der Menstruation fällt die Körpertemperatur dann wieder auf prae-ovulatorische Werte ab (50).

Untersuchungen über die zeitliche Zuordnung des Temperaturanstieges zu anderen indirekten Zeichen der Ovulation führten zu der Annahme, den Ovulationstermin durchschnittlich 2 Tage vor den Temperaturanstieg zu datieren (18).

Buxton und Engle (12) haben eine Schwankungsbreite von ± 2 Tagen einkalkuliert. Dies stimmt auch mit den Ergebnissen von Ober (50) überein, daß bisher nichts dafür spricht, daß die Ovulation früher als 24 Std. vor dem Temperaturanstieg bzw. später als 1 Tag nach dem Anstieg erfolgen könne. Verschiedene Autoren nehmen als Ovulationstermin den Tag des Temperaturanstiegs an (26, 53). Den Versuch, den Ovulationszeitpunkt mit Hilfe der Basaltemperaturmessung auf einen Tag genau festlegen zu wollen, überfordert die Methode (50).

Bleibt der Basaltemperaturanstieg aus, so ist das allerdings noch kein sicherer Beweis für einen anovulatorischen Zyklus, denn in seltenen Fällen zeigt das Endometrium doch Sekretionszeichen bei ausgebliebener Hyperthermie (50). Diese Frage läßt sich in unklaren Fällen durch Gestagenapplikation klären. Andererseits ist es trotz nachweislicher Hyperthermie durchaus möglich, daß auch ohne Ovulation, z. B. bei der sogenannten Thekaluteinisierung, leicht vermehrte Gestagenmengen gebildet werden können, die zur Auslösung des thermogenetischen Effektes ausreichen. Derartige Verhältnisse sind insbesondere im Zusammenhang mit hormonalen ovulationsauslösenden Therapieverfahren zu diskutieren (28).

Der Mechanismus der Temperaturveränderung durch Sexualhormone bzw. durch die endokrine Ovarialfunktion ist nicht eindeutig zu klären. Möglicherweise besteht ein ursächlicher Zusammenhang zwischen dem praeovulatorischen Oestrogengipfel und dem mitunter vor dem Temperatursprung beobachteten Temperaturminimum (4).

Es spricht einiges dafür, daß Progesteron einen zentralen Angriffspunkt besitzt. Im Experiment kann man bei der Frau die Temperatursteigerung nach Progesteron durch Luminol hemmen (20). Auch die Bedeutung der Thyreoidea ist hierbei nicht geklärt (50).

I. C Vergleich der verschiedenen Kriterien

Anschließend sei noch kurz auf die Frage eingegangen, inwieweit die drei gebräuchlichsten Ovulationskriterien miteinander korrelieren. Lübke (46) fand erhebliche Diskrepanzen zwischen den verschiedenen Parametern. Am besten stimmen die verschiedenen Zeichen des Zervixfaktors überein, obwohl auch hier Diskrepanzen vorkamen (s. Abb. 4, Abb. 5).

	Korrelation		
	gut	bedingt	keine
Zervikale Faktoren unter sich	27	5	5
Zervikale und kolpocytolog. Befunde	20	14	13
Zervikale Befunde u. Basaltemperatur	21	11	15

Abb. 4: Korrelation verschiedener Ovulationskriterien aufgrund täglicher Untersuchungen an 47 sterilen Frauen (nach F. Lübke)

Die Spinnbarkeit scheint unter den verschiedenen Kriterien des Zervixfaktors am aussagekräftigsten und dem Kristallisationstest deutlich überlegen zu sein. Auch die Basaltemperatur war zumindest bei der retrospektiven Beurteilung relativ zuverlässig, während der Pyknoseindex in Übereinstimmung mit dem Urteil anderer Sachkenner häufig im Stich läßt. In dem Material von Lübke (46) ergab sich ein leichtes Nachhinken der maximalen Spinnbarkeitswerte hinter dem auf Grund von Simultanuntersuchungen ermittelten Ovulationsterminen. Das Gleiche trifft auch für den Karyopyknoseindex zu. Diese beiden Kriterien reagieren möglicherweise etwas träger als die übrigen auf die oestrogenen Reize.

Nach Viergiver und Pommerenke (70) geht häufig das Maximum der Veränderungen im Zervixschleim dem Temperaturanstieg um 1 - 3 Tage

voraus. Rauscher (59) kommt in seinen Untersuchungen zu etwas anderen Ergebnissen. In seinen Ausführungen betont er die gute Korrelation zwischen Kolpocytologie und dem Zervixfaktor zum Zeitpunkt der maximalen Follikelhormonwirkung, während er der Basaltemperatur nur die Bedeutung einer Rahmenorientierung zumeist: In 48 von 68 Zyklen fiel der maximale Schleimhautproliferationsgrad mit dem Funktionsgipfel an der Zervix auf einen Tag, in 18 Zyklen bestand ein Unterschied von einem Tag, in 2 Zyklen ein Unterschied von 2 Tagen. Dagegen stieg die Basaltemperatur 0 - 6 Tage nach dem Höhepunkt der Follikelhormoneinwirkung im Vaginalsemear oder an der Zervix an. Palmer (51) hält die Kontrolle der Ovarialfunktion mit Hilfe der Basaltemperatur für zuverlässiger als die gleiche Kontrolle mittels Zervixfaktor oder Vaginalsemear.

Gegen diese und ähnliche Untersuchungen läßt sich mit Recht einwenden, daß sie nicht repräsentativ sind, weil sie an der negativen Auslese einer Sterilitätssprechstunde erhoben worden sind.

	Verwertbarkeit		
	gut	bedingt	keine
Zervikale Faktoren	26	9	10
Karyopyknoseindex	12	7	26
Basaltemperaturkurve	21	11	13

Abb. 5: Verwertbarkeit verschiedener Kriterien für die Bestimmung des Ovulationstermins (nach F. Lübke).

I. D Anovulatorische Störungen

Im folgenden werden nur solche Störungen im Zyklusgeschehen erläutert, die wir bei unseren mit Clomiphen behandelten Patientinnen diagnostizierten. Dabei können die dysfunktionellen anovulatorischen Blutungen und die anovulatorischen Zyklen nur kurz berücksichtigt werden.

Grundsätzlich kann man die pathologischen Amenorrhoeen in primäre und sekundäre Formen unterteilen, je nachdem, ob die Zyklusstörung von Anfang an bestanden hat, oder erst nach einer mehr oder weniger normal verlaufenden Zyklustätigkeit aufgetreten ist. Wir trennen ferner die organischen, durch einen anatomisch faßbaren Schaden hervorgerufenen Formen von den funktionellen ab, und zwar meistens per exclusionem. Für letztere sind auch Begriffe wie hypothalamische, diencephale, zentrale, psychogene oder Notstandsamenorrhoe im Gebrauch. Bei den organischen Formen können wiederum nach dem Sitz der Störung periphere, gonadale, zentrale und bei der Beteiligung von Schilddrüse und Nebennierenrinde dysregulatorische Amenorrhoeen unterschieden werden. Bei der primären Form dominieren organische Ursachen, bei der sekundären die funktionellen.

Verschiedene Amenorrhoeformen können aber sowohl unter dem Bild der primären als auch der sekundären Form auftreten. Gebräuchlich ist auch die Einteilung in Amenorrhoe I, und II. Grades. Die Amenorrhoe I ist die leichtere Form, bei der eine ovarielle Hormonproduktion noch vorhanden ist, die oftmals nur kurz anhält. Bei der Amenorrhoe II ist die ovarielle Hormonbildung zum Erliegen gekommen; die langfristigen Amenorrhoeen gehören häufig, aber keineswegs immer zu diesem Typ.(31)

Vom therapeutischen Standpunkt ist es wichtig zu wissen, ob eine Hyper-, Eu- oder Hypogonadotropinurie vorliegt.

Die Hypergonadotropinurie ist von wenigen Ausnahmen abgesehen das Zeichen für eine primäre Ovarialinsuffizienz im Sinne einer Hypoplasie

oder Hypogenesie der Ovarien, bzw. einer Gonadendysgenesie oder anderer vergleichsweise seltener Störungen.

Der Versuch einer ovulationsauslösenden Therapie bei diesen Störungen hat keinen Erfolg. Als Folge des verminderten und manchmal fehlenden Follikelapparates kommt es zur Klimax praecox. In Ausnahmefällen stellen sich klimakterische Beschwerden bereits in der beginnenden Pubertät an Stelle der Menarche ein. Sehr viel häufiger versiegt die Ovarialfunktion erst nach einer mehrere Jahre währenden, mehr oder weniger regelmäßigen Zyklustätigkeit, gelegentlich nach 2 - 3 Jahren, vorwiegend jedoch jenseits des 20. Lebensjahres. (30)

Bei der Hypogonadotropinurie liegen die Verhältnisse umgekehrt: In den meist unterentwickelten Ovarien herrscht Funktionsruhe, da die zentrale Stimulation ausgeblieben ist. In diesen Fällen handelt es sich meist um eine sekundäre Ovarialinsuffizienz und damit um eine Amenorrhoe II. Grades.

Die überwiegende Mehrzahl der funktionellen Amenorrhöen sind eugonadotrop und gehören zur Amenorrhoe I.

Als gesonderte Formen sind die dysfunktionellen und anovulatorischen Blutungen zu verstehen. Zwischen beiden Formen und den Amenorrhöen besteht eine nahe pathogenetische Verwandtschaft; wir wissen jedoch über die pathogenetischen, morphologischen und hormonellen Vorgänge bei diesen Zyklusstörungen nur wenig. Die dysfunktionelle Blutung ist durch mensesunähnliche Metrorrhagien gekennzeichnet, die durch abnorme Hormoneinwirkung zustande kommt (31). Die anovulatorische Blutung unterscheidet sich von der dysfunktionellen durch die fehlende Abweichung vom Rhythmus und Blutungstyp.

Ohne auf die Systematik der amenorrhöischen Störungen eingehen zu wollen, sollen zwei Formen erwähnt werden:

a) Das Stein-Leventhal-Syndrom ist eine sehr vielschichtige Störung, für die bisher weder ätiologisch pathogenetisch noch klinisch oder

pathologisch anatomisch eine einheitliche Betrachtungsweise bekannt ist. Das Krankheitsbild ist auch unter der Bezeichnung "polyzystische Ovarien" bzw. "große graue" oder "große weiße Ovarien" bekannt.

Diese Bezeichnungen rühren von der charakteristischen Vergrößerung der Ovarien und ihrer verdickten Tunica albuginea her. Direkt ihr innen anliegend sind zahlreiche Follikelzysten wie die Perlen einer Kette aufgereiht, das Ovarialmark ist hyperplastisch. Zahlreiche andere Ovarialbilder, die dieser Beschreibung nicht in allen Details entsprechen, werden häufig als Übergangsform dem Stein-Leventhal-Syndrom zugeordnet. Klinisch kommen dabei alle Formen der anovulatorischen Zyklusstörungen vor, vorwiegend jedoch die Amenorrhoe. Jeweils etwa die Hälfte aller Patientinnen weisen mäßige Fettsucht bzw. Hirsutismus oder beides zusammen auf. Dennoch ist der äußere Aspekt selten so charakteristisch, daß sich eine Anhiibsdiagnose stellen läßt. Relativ häufig findet sich eine erhöhte 17-Ketosteroid-Ausscheidung. Ätiologisch steht neben der ovariellen idiopathischen Form eine Androgen-Überproduktion der Nebennierenrinde bzw. Schilddrüsenfunktionsstörung zur Diskussion. Insofern ist die Zuordnung des Stein-Leventhal-Syndroms also durchaus problematisch. (30)

- b) Schließlich ist in den letzten Jahren ein Syndrom bekannt geworden, bei dem Anosmie und Amenorrhoe zusammentreffen, was auch als Olfakto-genitale Dysplasie bezeichnet wird. Klinisch sind diese Patientinnen im allgemeinen sonst unauffällig, im Hypothalamus und im limbischen System finden sich dagegen regelmäßig anatomische Läsionen. (48)

I. E Möglichkeiten der Ovulationsauslösung

Die Therapiemöglichkeiten und damit die Erfolgchancen haben sich auf Grund der verfeinerten Kenntnis der hormonalen Regulationsmechanismen und der Anwendung neuer Wirkstoffe erheblich gewandelt.

Während die älteren Maßnahmen zumindest als unspezifisch, wenn nicht als obsolet anzusprechen sind, versuchen wir heute möglichst gezielt einzugreifen, obwohl wir auch einige Eingriffe als unspezifisch bezeichnen müssen, solange wir die pathogenetischen Zusammenhänge z. B. beim Stein-Leventhal-Syndrom nicht kennen.

Ältere Maßnahmen zur Ovulationsauslösung sind (32):

- 1) Allgemeine physikalische Maßnahmen (medizinische Bäder, Kur-aufenthalte)
- 2) Klima- und Milieuwechsel
- 3) Reizbestrahlung von Diencephalon und Hypophyse
- 4) Reizbestrahlung der Ovarien

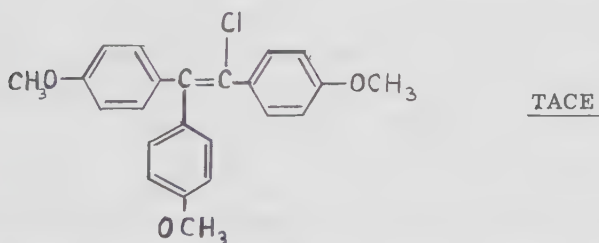
Moderne Maßnahmen zur Ovulationsauslösung sind:

- 1) Oestrogen-Stoßtherapie
- 2) Gestagen-Stoßtherapie
- 3) Niedrig und kurz dosierte Gestagentherapie
- 4) Rebound-Therapie in verschiedenster Form
- 5) HMG/HCG-Therapie
- 6) PMS/HCG-Therapie
- 7) Corticoid-Therapie bei NNR-Funktionsstörungen
- 8) Keilresektion bei polyzystischen Ovarien (Stein-Leventhal-Syndrom)
- 9) Schilddrüsenhormone oder Inhibitoren bei Schilddrüsenfunktionsstörungen

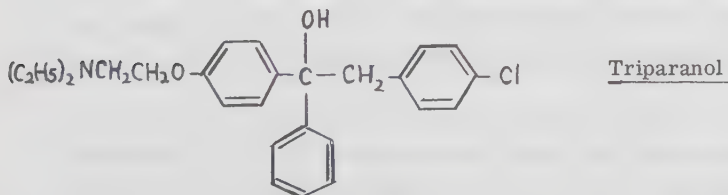
I. F Pharmakologie und klinische Anwendung des Clomiphens

Wie anfangs schon erwähnt, haben nicht-proteinartige Substanzen wie Clomiphen und Sexovid die Therapiemöglichkeiten entscheidend erweitert. Während die Gonadotropine bisher zu den wirksamsten Maßnahmen der Ovulationsauslösung gehörten, besteht jetzt im Clomiphen eine konkurrierende Alternative.

Im Jahre 1952 wurde ein synthetisches Präparat - TACE^R - (Chlorotrianisen) entwickelt, das Ähnlichkeit mit den Stilbenen hat und oestrogene Eigenschaften besitzt, d. h. durch TACE^R wird das Uterusgewicht der weiblichen infantilen Maus erhöht (47).

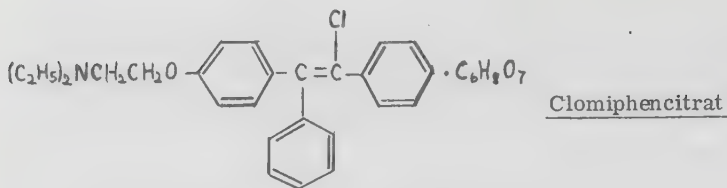


Aus diesem Stoff wurde das Triparanol (MER-29) entwickelt, das die Biosynthese des Cholesterins hemmt.



Dieser Stoff erfüllte die Hoffnung, den erhöhten Cholesterinspiegel zu senken, mußte aber wegen gravierender Nebenwirkungen wieder aus dem Handel gezogen werden. Die Weiterentwicklung der Substanzen führte zum Etham-oxy-triphetol (MER-25), das sich als zu toxisch

erwies, sowie zum Clomiphencitrat (MER-41).



Im weiteren beschränken sich die Ausführungen auf Clomiphen.

Auf Grund von Tierexperimenten knüpften Greenblatt u. a. (23) an Clomiphen die Hoffnung auf ein neues Contraceptivum, lösten aber erstaunlicherweise mit dieser Substanz Ovulationen bei Patientinnen mit einem Stein-Leventhal-Syndrom aus. Seitdem wird Clomiphen in der Klinik angewendet, und es sind in der Literatur bisher über 3000 Fälle mitgeteilt worden, in denen Clomiphen mit Erfolg eingesetzt wurde.

Wenn man Frauen mit anovulatorischen Zyklen Clomiphen in einer Dosierung von 50 - 100 mg/die 5, in Ausnahmefällen 10 Tage verabreicht, ist die Ovulation im Durchschnitt 6 - 12 Tage nach der letzten Dosisgabe zu erwarten. Die Therapie kann bei Patientinnen, die längere Zeit keine Uterusblutungen hatten, zu jedem beliebigen Zeitpunkt beginnen. Falls eine spontane Uterusblutung oder eine entsprechende Hormonenzugsblutung vor der Behandlung erfolgte, sollte mit der Anfangsdosis am oder um den 5. Zyklustag begonnen werden.

Ursprünglich dosierte man wesentlich länger und bei dieser Art der Medikation zeigte sich keine Beeinflussung der Vorgänge, die die Ovulation auslösen. Es sind mehrere Kasuistiken bekannt, bei denen über den Zeitpunkt der Ovulation und Conception hinaus noch Clomiphen gegeben wurde. Dies ist insofern von Interesse, als es ein Argument gegen die von anderer Seite behauptete regressive Beeinflussung des Zervixfaktors darstellt. Aus allen einschlägigen klinisch-experimentellen

Beobachtungen aber hat sich die Verabreichung von Clomiphen in der oben genannten Dosierung als optimal erwiesen.

Hammerstein (33) demonstrierte einige Fälle, bei denen es bei regelrechter Gabe zu einer Überstimulierung der Ovarien mit Entwicklung von großen Zysten gekommen war; eine Patientin mußte sogar auf Grund einer Stieldrehung operiert werden. Diese Patientin trug eine Zwillingsschwangerschaft nach Clomiphen aus, eine Induzierung von Superovulationen scheint daher möglich zu sein. Goldfarb (22) gibt an, daß es in 10 - 25 % der Fälle zu Überstimulierung der Ovarien mit Zystenbildung kommt und in 8 - 12 % der eingetretenen Graviditäten Gemini erwartet werden können.

I. G Wirkungsmechanismus des Clomiphens

a) Pharmakokinetik

Offensichtlich scheint Clomiphen nicht in den eigentlichen Prozeß der Ovulationsauslösung einzugreifen, sondern nur einen Anstoßeffect zu geben. Plotz (57) wies bei Freiwilligen nach i. v. oder oraler Gabe von C¹⁴-markiertem Clomiphen nach, daß das Maximum der Radioaktivität im Blut schon nach 2 - 4 Stunden erreicht war und dann abfiel. In den ersten 24 Stunden nach Clomiphengabe war die maximale Radioaktivität in Urin und Faeces zu verzeichnen. Es dauerte dann 4 - 5 Tage, bis die Hälfte der verabreichten Aktivität ausgeschieden war. Man erklärt diese verzögerte Elimination durch einen enterohepatischen Kreislauf der Stoffwechselprodukte des Clomiphens. Andererseits kann ein Organdepot am fraglichen Wirkungsort nicht ausgeschlossen werden, obwohl Versuche an Affen das Gegenteil zeigten. Wenn man diese Tiere 6 Tage nach der letzten Gabe tötete und die verschiedenen Radioaktivitäten der Organe maß, zeigte sich, daß Ovarien, Hypophyse und Hypothalamus die Organe mit der niedrigsten Radioaktivität waren (40). Auch aus diesen Versuchen wird man den Schluß ziehen dürfen, daß Clomiphen nur indirekt einen Einfluß auf die Ovulationsvorgänge ausübt.

b) Hypothesen

Bei der Erörterung der verschiedenen Hypothesen über den Wirkungsmechanismus muß betont werden, daß keine dieser Hypothesen wirklich alle klinischen und experimentellen Befunde vereinigt. Offensichtlich beeinflusst Clomiphen mehrere Mechanismen im menschlichen Organismus. Drei Hypothesen, die zur Zeit die Diskussion beherrschen, sollen hier kurz skizziert werden.

1) Direkter Einfluß auf die Hypophyse und Hypothalamus

Auf Grund von Tierexperimenten ist immer wieder die Vermutung ge-

äußert worden, daß Clomiphen direkt auf Hypothalamus und Hypophyse wirkt. Man nahm eine vermehrte Ausschüttung von hypophysären Gonadotropinen an, die wiederum die Reifung und die endokrine Aktivität des Follikels stimulieren sollten. Während die Gonadotropinausscheidung durch Clomiphen bis vor kurzer Zeit sehr unterschiedlich beurteilt wurde (38, 39, 41, 44, 45, 60), haben jüngste radioimmunologische LH und FSH Analysen im Plasma ergeben, daß beide gonadotropen Aktivitäten schon 2 - 4 Tage nach Beginn der Clomiphentherapie zunehmen (2). Dies könnte tatsächlich im Sinne einer direkten Beeinflussung von Hypothalamus und Hypophyse durch Clomiphen gewertet werden.

2) Antioestrogener Wirkungsmechanismus

Man nimmt an, daß Clomiphen durch einen nicht näher bekannten kompetitiven Antagonismus die Oestrogene sowohl von den zentralen Rezeptoren in Hypothalamus und Hypophyse als auch von den peripheren Rezeptoren verdrängt. Dadurch kommt es zu einem Anstieg der Gonadotropine und zur Stimulierung des Follikels. In der Peripherie soll es auf Grund der Untersuchungen von Greenblatt und Mahesh (24) zum sogenannten "antioestrogenen Effekt" während und direkt nach Clomiphen kommen: Durch Verdrängung der Oestrogene von den peripheren Rezeptoren soll Clomiphen eine Regression der Kolpocytopologie, eine Verminderung des Zervixschleimes und damit einen negativen Farnkrauttest und eine fehlende Spinnbarkeit verursachen.

Gegen diese Hypothese spricht die manchmal gute therapeutische Wirksamkeit bei amenorrhoeischen Frauen mit sehr niedriger Oestrogenausscheidung, sowie gegensätzliche Reaktionen beim Menschen und bei Tieren in Bezug auf die Ovulation: Unterdrückung bei Tieren und Auslösung beim Menschen.

3) Direkter Einfluß auf die ovarielle Steroidsynthese

Eine Alternative zu diesen teilweise widersprüchlichen Vermutungen

ergab sich, nachdem zuerst Smith u. a. (62), danach Hammerstein (34, 35) einen direkten Einfluß des Clomiphens auf die Steroidsynthese im Ovar nachwiesen.

Menschliche Gelbkörperschnitte wurden in Gegenwart bzw. Anwesenheit von Clomiphen mit Azetat 1-¹⁴C inkubiert. Als reproduzierbares Ergebnis fand Hammerstein bei allen 10 untersuchten Gelbkörpern eine einschneidende Hemmung des Azetateinbaues in die frühen Steroide Pregnenolon, Progesteron und 20-alpha-Hydroxypregnen-3-on durch Clomiphen.

Auf Grund dieser Befunde liegt ein direkter Angriffspunkt des Clomiphens am menschlichen Ovar im Bereich der Wahrscheinlichkeit. Die Hypothese geht dahin, daß Clomiphen bei der ovulationsauslösenden Therapie zunächst die Steroid-Biosynthese im Ovar und damit auch die Oestrogenproduktion drosselt, was reaktiv eine vermehrte Gonadotropinausscheidung über den bekannten negativen Rückkopplungsmechanismus zur Folge haben müßte. Diese Vorstellung läuft auf eine ähnliche Situation hinaus, wie sie bereits für den "antioestrogenen Wirkungsmechanismus" angenommen wurde, nur daß hier die Oestrogenproduktion selbst vermindert wird, während im anderen Falle ein relativer Oestrogenmangel durch Verdrängung von den Rezeptoren im Hypothalamus herbeigeführt wird.

I. H Einfluß des Clomiphens auf die drei diagnostischen Kriterien und die Hormonausscheidung

Im folgenden sollen die Veränderungen des Zervixfaktors, der Kolpocytologie, der Basaltemperatur und der Hormonausscheidung nach Clomiphengabe kurz erläutert werden.

1) Zervixfaktor

Übereinstimmend wird in der Literatur berichtet, daß das Farnkrautphänomen und die Spinnbarkeit während und direkt nach Clomiphengabe verschwinden (13, 15, 21, 56, 68, 71). Unterschiedliche Meinungen bestehen über die Dauer des "antioestrogenen Effektes". Cohen u. a. (15) berichtete, daß in den Fällen, in denen Ovulationen ausgelöst wurden, dieser Effekt ca. 7 Tage nach Clomiphengabe gleichzeitig mit dem Anstieg der Basaltemperaturkurve verschwindet und einem positiven Farnkrauttest sowie einer meßbaren Spinnbarkeit Platz macht. Pildes (56) glaubte, daß der antioestrogene Einfluß über die mögliche Ovulationsphase andauert. Danach gäbe auch der Zervixfaktor keinen Hinweis auf eine eingetretene Ovulation und ein bestehendes Corpus luteum.

2) Kolpocytologie

Während und nach Clomiphengabe nimmt die Zahl der pyknotischen und eosinophilen Superficialzellen ab (1, 21, 68). Über die Dauer dieses Effektes wird keine Aussage gemacht. Die Meinungen über ein Maximum des Pyknose- und Eosinophilieindex zum Zeitpunkt der Ovulation sind geteilt.

Voegeli u. a. (71) haben in ihren Fällen häufig kolpocytologische Befunde gesehen, die denen in der Gravidität ähnlich sind, mit deutlichem Überwiegen von Zellen der Intermediärschicht, Navicularzellen und zuweilen sehr ausgeprägter Zytolyse. Auch Fukunushi (21) berichtet über eine häufige Zytolyse des Vaginalepithels während und nach der Medikation.

3) Basaltemperatur

Naville u. a. (49) kommen bei 37 Patientinnen zu dem Ergebnis, daß kein fester zeitlicher Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Clomiphengabe und dem Anstieg der Basaltemperatur besteht. Der Tag des Temperaturanstieges lag in allen Fällen zwischen dem 8. Tag nach Beginn und dem 16. Tag nach Beendigung der Therapie. Bei den Untersuchungen von Zander und Buntru (73) stieg die Basaltemperatur durchschnittlich $14,4 \pm 7,1$ Tage nach Beginn der Behandlung an. Die durchschnittliche Dauer der hyperthermen Phase betrug $13,2 \pm 3,2$ Tage. Bettendorf u. a. (6) berichten, daß bei 100 Behandlungszyklen in 14 % der Fälle die hypertherme Phase zwischen 7 und 10 Tagen, in 23 % 11 - 12 Tage, bei 42 % 13 - 14 Tage und in 21 % der Fälle 15 - 16 Tage dauert. Diese Zeiträume stimmen insgesamt mit den Ergebnissen von Zander und Buntru überein.

Pildes und Taubert (56, 66) betrachten den Basaltemperaturanstieg nach Clomiphengabe nicht als sicheres Indiz für eine Ovulation. Einerseits wurden Schwangerschaften sowie sekretorische Umwandlungen des Endometriums gesehen, die keinen klaren biphasischen Verlauf erkennen ließen, andererseits gibt es Fälle mit typischem Temperaturanstieg, in denen die Endometriumbiopsie nicht der angenommenen Sekretionsphase entspricht. Interessant ist die Beobachtung von Fukunushi (21), daß nach mehrmaligen erfolgreichen Behandlungen die hypertherme Phase mit jeder Behandlung niedriger verläuft und zuletzt sogar ein monophasischer Verlauf zu sehen ist. Pildes und Fukunushi (56, 21) sahen außerdem oft einen kurzzeitigen Anstieg und Abfall der Basaltemperaturkurve während der Behandlung unabhängig von Dosierung und Diagnose. Fukunushi bezeichnete diesen Temperaturkurvengipfel als "initial response".

4) Hormonausscheidung

Die Hormonanalysen haben bei verschiedenen Untersuchern sowohl

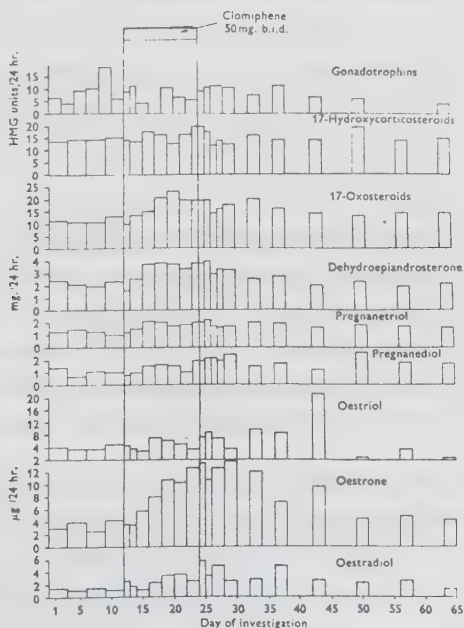
einen Anstieg als auch einen Abfall der Oestrogenausscheidung 2 - 5 Tage nach Beginn der Clomiphentherapie ergeben. Smith und Kistner (62) analysierten eine Verschiebung in der Ausscheidung der Oestrogenmetaboliten von Oestriol zu Oestron während und kurz nach Medikation.

Die Ausscheidung von Pregnandiol im Urin ist nach einer durch Clomiphen induzierten Ovulation in manchen Fällen größer als während der Corpus luteum Phase eines normalen Zyklus (47).

Die Bestimmungen der Gonadotropinausscheidung ergaben unterschiedliche Werte (41, 44). Die jüngsten radioimmunologischen FSH und LH Analysen im Plasma zeigten jedoch einen Anstieg der Aktivitäten nach Clomiphengabe (2).

Die Abb. 6 ist ein Beispiel für die Hormonausscheidungen einer Patientin nach Clomiphengabe.

Abb. 6: Beispiel für die Hormonausscheidung nach Clomiphengabe (37)



Nach R. A. HARKNESS and coworker, 1964

II. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

II. A Methodik

In dieser Arbeit wurden folgende Abkürzungen verwendet:

PI	: Pyknoseindex
EI	: Eosinophilieindex
BT	: Basaltemperatur
FT	: Farnkrauttest
SPBKT	: Spinnbarkeit

1) Zervixfaktor

Nach Palmer (52) führt man zur Bestimmung der Spinnbarkeit (SPBKT) eine schmale Kornzange in den Zervikalkanal ein und gewinnt durch Öffnen und Schließen etwas Zervikalsekret. Anschließend prüft man durch Spreizen der Branchen, ob und bis zu welcher Länge sich der Schleimfaden ausziehen läßt. Zur Erzielung zuverlässiger Ergebnisse ist darauf zu achten, daß bei der Gewinnung des Zervixsekretes keine Verunreinigungen durch vaginalen Fluor erfolgen können. Zu diesem Zweck erweist es sich als nützlich, die Portio zuvor mit dem Stieltupfer von Fluorauflagerungen zu reinigen

Die Messung der Spinnbarkeit (SPBKT) wurde in der Hormionsprechstunde durchgeführt, die Ergebnisse wurden den Patientenunterlagen entnommen. Nach Messung der Spinnbarkeit haben wir zur Bestimmung des Farnkrauttestes den Schleimfaden auf einem sauberen Objektträger eintrocknen lassen und untersuchten bei schwacher bis mittlerer Vergrößerung die Kristallisationsformen.

Wir unterschieden hinsichtlich der Stärke der Kristallisation drei Grade und bezeichneten sie:

0	Amorphe Bestandteile
+	plumpe Kristallstrukturen, amorphe Bestandteile überwiegen;

- ++ zarte Farnblattstrukturen mit mäßig amorphen Bestandteilen;
- +++ überwiegend zarte Farnblattstrukturen.

2) Kolpocytologie

Nach der Entnahme des Sekretes am Übergang vom mittleren zum hinteren Drittel der seitlichen Vaginalwand mittels eines Holzspatels wurde das Material auf einem Objektträger ausgestrichen und nach Papanicolaou und Shorr (64) gefärbt.

Um einen exakten vergleichbaren Wert zu erhalten, wurden 200 Zellen ausgezählt und danach der Pyknoseindex (PI) und der Eosinophilieindex (EI) in Prozent ausgedrückt.

Im Phasenkontrastmikroskop mit 400-facher Vergrößerung leuchten die pyknotischen Kerne hellrot auf. Bei der Auswertung haben wir sowohl die isoliert als auch in Haufen liegenden Zellen gezählt.

Der EI wurde bei 100-facher Vergrößerung ermittelt. Wir zählten alle roten und blauen Zellen in den Gesichtsfeldern. Dabei gibt es nach Pundel (58) in einem korrekt gefärbten Präparat zwei Fehlermöglichkeiten:

- a) Die Zellen mit gemischter zytoplasmatischer Farbreaktion. Bestimmte Zellen können teils rot, teils blau oder grün erscheinen. Das Verhältnis der Farben kann variieren. Es ist sehr schwierig, die dominierende Farbe festzustellen. Um dies zu vermeiden, haben wir diese Zellen nicht berücksichtigt. Man kann sich diese Freiheit erlauben, ohne daß nennenswerte Veränderungen auftreten, da diese Zellen bei guter Färbung sehr selten vorkommen.
- b) Die verhornten Zellen, die atrophischen Eosinophilen und die falschen Eosinophilen. Normalerweise erscheint die Eosinophilie nur in den oberflächlichen Zellen. Wir zählen also nur die oberflächlichen eosinophilen Zellen und lassen die selten vorkommenden ba-

salen und atrophischen eosinophilen Zellen aus.

Diese Untersuchungen wurden stichprobenartig von Herrn Dr. E. Boquoi kontrolliert. Bei zweifelhaften Befunden wurde die gesamte Beobachtungsreihe geprüft.

3) Basaltemperatur

Die Ermittlung der Basaltemperatur ist für Arzt und Patientin ohne Zweifel am wenigsten belastend. Die Basaltemperatur soll morgens direkt nach dem Aufwachen - am besten rektal - gemessen werden. Die orale Ermittlung der Aufwachtemperatur ist zwar auch statthaft, gibt aber nach Hammerstein (28) nicht so zuverlässige Werte.

Von axillären oder vaginalen Messungen sind dagegen keine vernünftigen Aussagen zu erwarten. Eine weitere Voraussetzung ist, daß die Patientin vorher mindestens 6 Stunden geschlafen hat; dagegen ist es nicht erforderlich, daß die Patientin zu genau der gleichen Tageszeit ihre Messungen durchführt, Schwankungen um 1 - 2 Stunden spielen keine Rolle (28).

4) Hormonanalysen

Die Oestrogenanalysen im Urin wurden nach der Methode nach J. B. Brown (10), die Pregnanliolbestimmung nach Klopper, Michie und Brown (43) durchgeführt. Gleichzeitig wurde die Gonadotropinausscheidung im Urin im Mäuse-Uterus-Test nach Klinefelter (42) gemessen und entsprechend in Mäuse-Uterus-Einheiten (MUE) angegeben.

Dabei wurden folgende Bereiche festgesetzt:

GT	4 - 48 MUE	: eugonadotrop
GT	> 48 MUE	: hypergonadotrop
GT	< 4 MUE	: hypogonadotrop

Diese Analysen erfolgten im Hormonlabor der Universitätsfrauenklinik und wurden den Patientenakten entnommen.

II. B Therapeutisches Vorgehen

30 Patientinnen wurde im Zeitraum von 1964 - 1967 meist 5, in einigen Fällen 10 Tage lang mit 50, 100 oder 150 mg Clomiphen pro die behandelt, insgesamt übersehen wir 44 Behandlungsverläufe. Während anfangs Kontrolluntersuchungen in etwa wöchentlichen Abständen nach Beginn der Clomiphenmedikation für ausreichend angesehen wurden, erfolgten bald im Hinblick auf eine Überstimulierung Kontrollen im Abstand von 3 - 4 Tagen und häufiger. Es wurde jeweils der gynäkologische Palpationsbefund erhoben, der Zervixfaktor kontrolliert und ein Abstrich für die kolpocytologische Untersuchung vorgenommen. Außerdem wurde die Basaltemperaturkurve überprüft. In einigen Fällen erfolgte zusätzlich eine Messung der Oestrogen- und Pregndiolausscheidung im Urin.

II. C Vorbemerkungen zur Dokumentation der Ergebnisse

Die Ergebnisse sind nach Diagnosen geordnet und die Befunde in Abb.

7 - Abb. 36 synoptisch dargestellt.

4 Patientinnen	: Primäre Amenorrhoe (Nr. 1, Abb. 7 - Nr. 4, Abb. 10)
12 Patientinnen	: Sekundäre funktionelle Amenorrhoe (Nr. 5, Abb. 11 - Nr. 16, Abb. 22)
4 Patientinnen	: Sekundäre Amenorrhoe bei Stein-Leventhal-Syndrom (Nr. 17, Abb. 23 - Nr. 20, Abb. 26)
2 Patientinnen	: Abortive Corpora lutea (Nr. 21, Abb. 27 - Nr. 22, Abb. 28)
4 Patientinnen	: Oligoamenorrhoe (Nr. 23, Abb. 29 - Nr. 26, Abb. 32)
4 Patientinnen	: Anovulatorischer Zyklus mit z. T. dysfunktionalen Blutungen (Nr. 27, Abb. 33 - Nr. 30, Abb. 36)

Alle Zeitangaben beziehen sich, wenn nicht anders angegeben, auf den Tag des Beginns der Clomiphenmedikation.

Die Kurvenverläufe werden bei der Erläuterung des Zervixfaktors und der Kolpocytologie in 5 Phasen eingeteilt.

Phase 0	: Vor der Clomiphengabe
Phase I	: Während der Clomiphengabe
Phase II	: Die ersten 5 Tage nach der Clomiphentherapie
Phase III	: Mutmaßliche Ovulationsphase
Phase IV	: Mutmaßliche Corpus luteum Phase.

II. D Kasuistiken

Diagnosengruppe: Primäre Amenorrhoe

Fall Nr. 1: H. H., 25 Jahre, Primäre Amenorrhoe, Olfakto-Genitale Dysplasie (hypogonadotrop) (s. Abb. 7)

Anamnese: Blutungsauslösung durch Sexualhormone seit dem 17. Lebensjahr.

Befund: Adipositas, komplette Anosmie seit der Geburt für aromatische Riechstoffe bei erhaltener Wahrnehmung von Trigeminiusreizenstoffen.

Kleiner hypoplastischer Uterus.

Laparoskopie: Agenesie des linken Ovars, rechts Ovar länglich ausgezogen. Oberfläche glatt, kein Anhalt für vorausgegangene Ovulation.

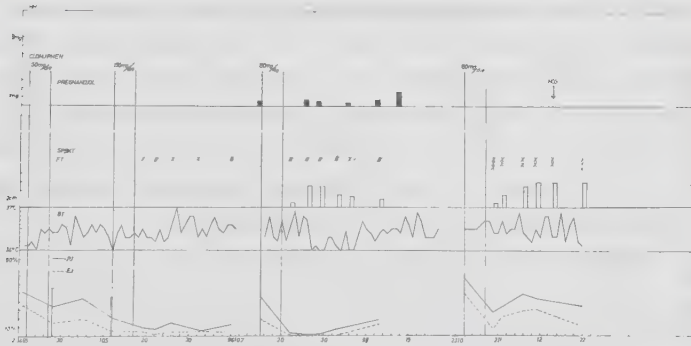


Abb. 7: Fall Nr. 1
4 Clomiphnenbehandlungen

Beurteilung: Bei keiner der 4 Behandlungen wurde eine Ovulation ausgelöst. Nach der 2. und 3. Clomiphnenbehandlung lassen der negative bis schwach positive Ausfall des Kristallisationstestes und der niedrige kolpocytologische Proliferationsgrad vermuten, daß keine

ovulationsgerechte Situation durch die Behandlung induziert worden ist. In einem gewissen Widerspruch dazu steht beim 3. Verlauf ein passagerer mittelgradiger Anstieg der Spinnbarkeit. Nach der 4. Clomiphenbehandlung sprechen alle Befunde für eine deutliche Oestrogen-Stimulation, die die Indikation zu einem vergeblichen zusätzlichen Ovulationsauslösungsversuch mit HCG abgegeben hat.

Die direkt vor und nach Clomiphengabe erhobenen kolpocytologischen Befunde lassen einen schwachen bis mittelgradigen regressiven Effekt des Clomiphens auf das Scheidenepithel annehmen. Entsprechende Ergebnisse bezüglich der Zervixfaktors liegen nur bedingt vor: die in 3 von 4 Zyklen erstmalig direkt nach der Clomiphenapplikation erhobenen Befunde sind uneinheitlich. Immerhin spricht der 3mal positive Ausfall des Kristallisationstests direkt nach Beendigung der 4. Behandlung gegen einen Hemmeffekt des Clomiphens auf die oestrogenabhängige Kristallbildung des Zervixschleims. Auch hier verhalten sich die beiden Parameter des Zervixfaktors direkt nach Beendigung der Clomiphenmedikation insofern gegenläufig, als die zunächst maximale Kristallisationstendenz schwächer wird, während die zu Beginn gerade eben nachweisbare Spinnbarkeit deutlich zunehmende Tendenz zeigt.

Fall Nr. 2: K. H., 27 Jahre, Primäre Amenorrhoe wahrscheinlich zentraler Genese (hypogonadotrop) (s. Abb. 8).

Anamnese: Erste durch Hormongaben provozierte Blutung im 18. Lebensjahr, dann weitere Blutungen 3 - 4mal jährlich durch Sexualhormone ausgelöst. Diese Patientin wurde im September 1966 nach Ovulationsauslösung durch HMG/HCG Applikation gravide, anschließend kam es zur massiven Überstimulierung der Ovarien mit überfaustgroßen Zysten. Die Gravidität wurde normal ausgetragen.

Befund: Kleiner, normal geformter, anteflektierter Uterus. Beide Ovarien vergrößert.

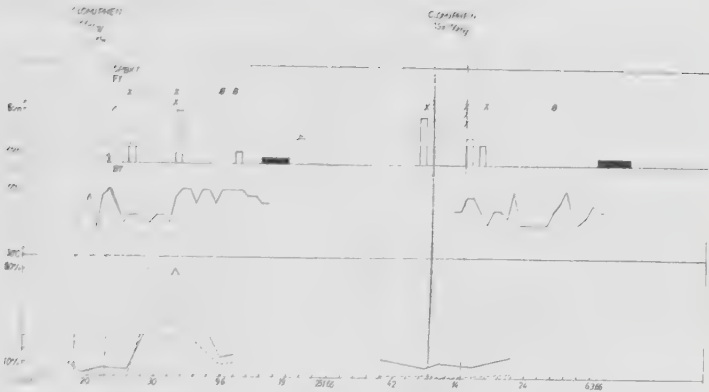


Abb. 8: Fall Nr. 2
2 Clomiphengaben

Beurteilung: Alle geprüften Kriterien sprechen dafür, daß nach der ersten Clomiphengabe eine Ovulation provoziert worden ist, während nach der zweiten Behandlung kein Follikelsprung ausgelöst wurde. Der Ovulationstermin konnte im ersten Verlauf auf Grund aller Kriterien auf den 15.-16. Tag nach Therapiebeginn festgelegt werden. Die Ergebnisse in der Gelbkörperphase entsprechen den Erwartungen.

In Anbetracht des sehr geringen Proliferationsgrades vor, während und nach der Clomiphengabe (Phase 0 - II) im kolpocytologischen Bild ist eine Aussage in beiden Verläufen über einen regressiven Effekt des Clomiphens auf die Vaginalschleimhaut nicht möglich.

Die beiden Parameter des Zervixfaktors verhalten sich vor und direkt nach der zweiten Clomiphengabe (Phase 0 - II) gegenläufig, wobei der hohe Ausgangswert der Spinnbarkeit ebenso wie die hohe Kristallisations-tendenz nach Beendigung der Clomiphengabe im Widerspruch zu den niedrigen kolpocytologischen Werten stehen.

Fall Nr. 3: R. H., 27 Jahre, Primäre Amenorrhoe bei sexuellem Infantilismus und Eunuchoidismus (hypogonadotrop (s. Abb. 9)

Anamnese: Die Ovulationsauslösung gelang ein halbes Jahr später beim ersten Behandlungsversuch mit HMG/HCG.

Laparoskopiebefund: Kleiner hypoplastischer Uterus, beide Ovarien klein, länglich ausgezogen, Oberfläche glatt. Kein Anhalt für vorangegangene Ovulation.

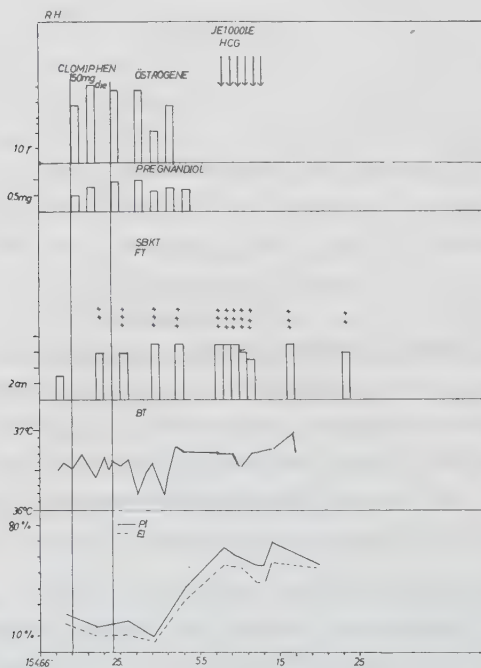


Abb. 9: Fall Nr. 3

1 Clomiphenbehandlung

Beurteilung: Eine Ovulation wurde bei Berücksichtigung aller Kriterien nicht ausgelöst. Die konstant hohen Werte des Zervixfaktors und der Kolpocytopathologie sprechen für einen anovulatorischen Zyklus vom Typ A

nach Hammerstein (36). Wegen der darin zum Ausdruck kommenden hohen endogenen Oestrogenaktivität wurde ein Versuch zur Ovulationsauslösung mit HCG vorgenommen, der keinen Erfolg hatte.

Es besteht eine offensichtliche Diskrepanz zwischen der relativ hohen Oestrogenausscheidung während der Clomiphengabe (Phase I) und dem niedrigen Proliferationsgrad des Scheidenepithels, das keine Beurteilung bezüglich eines regressiven Effekts nach Clomiphen zuläßt. Im Gegensatz dazu steigen die Spinnbarkeit und die Kristallisationstendenz während dieser Phase deutlich an. Auffallend ist das deutliche Nachhinken der Scheidenschleimhautproliferation gegenüber den beiden Kriterien des Zervixfaktors, die bereits direkt nach Beendigung der Clomiphenmedikation maximale Werte erreichen.

Fall Nr. 4: L. R., 25 Jahre, Primäre Amenorrhoe (eugonadotrop) (s. Abb. 10).

Anamnese: Seit 1961 gelegentliche Blutungsauslösung durch Sexualhormone.

Laparoskopie: Uterus normal groß, Ovarien normal groß, Oberfläche glatt, etwas derb. Kein Anhalt für stattgefundene Ovulationen.

Beurteilung: Ein Follikelsprung wurde nach einmaliger Clomiphenbehandlung nicht ausgelöst. Nur der Proliferationsgrad des Scheidenepithels nimmt nach der Medikation (Phase III) deutlich als Hinweis auf eine Zunahme der oestrogenen Stimulation zu.

Die Spinnbarkeit und der Farnkrauttest lassen eine derartige Tendenz nicht erkennen. Hier besteht eine offensichtliche Diskrepanz zwischen den Kriterien.

Die vor, während und direkt nach der Clomiphengabe (Phase 0 - II) erhobenen Befunde weisen ein unterschiedliches Verhalten auf und lassen keine Aussage über einen regressiven Effekt des Clomiphens zu.

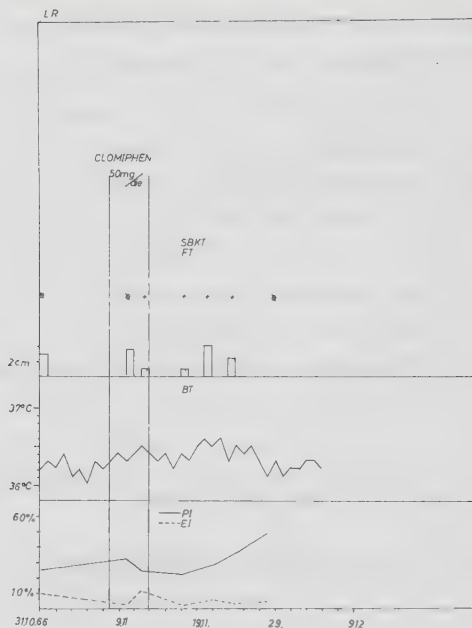


Abb. 10: Fall Nr. 4
1 Clomiphenbehandlung

Diagnosengruppe: Sekundäre funktionelle Amenorrhoe

Fall Nr. 5: D. B., 21 Jahre, Sekundäre funktionelle Amenorrhoe seit dem 17. Lebensjahr (eugnadotrop) (s. Abb. 11)

Anamnese: Menarche mit 12 Jahren, Menses 35 - 42/5 Tage. Seit Juni 1961 Amenorrhoe. 1962 - 63 Hyperthyreose mit starkem Gewichtsverlust.

Befund: Infantiles Genitale, kleiner Uterus.

Laparoskopie: Uterus klein, linkes Ovar normal groß, rechtes Ovar vergrößert. Oberflächen glatt, kleine durchscheinende Zysten.

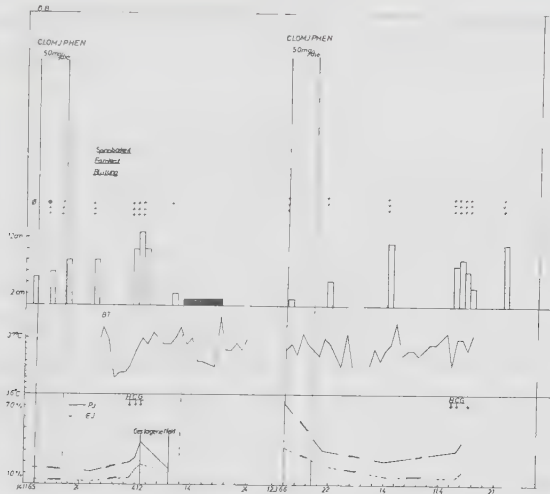


Abb. 11, Fall Nr. 5
2 Clomiphenbehandlungen

Beurteilung: Wie die verschiedenen Kriterien übereinstimmend erkennen lassen, wurde nur nach der ersten der beiden Clomiphenapplikationen eine Ovulation induziert. Allerdings bestehen praeovulatorisch auffallende Diskrepanzen insofern, als noch kurz vor der Ovulation sehr niedrige kolpocytologische Befunde erhoben wurden, während die Zervixfaktoren schon lange auf eine intensive Oestrogeneinwirkung hindeuteten. Bei Berücksichtigung aller 3 Kriterien dürfte die Ovulation zwischen dem 14. und 17. Tag erfolgt sein.

Die gleiche Dissoziation zwischen Zervixfaktor auf der einen und Kolpocytologie auf der anderen Seite findet sich auch im 2. Behandlungsverlauf während der Phase III und IV; die maximale Ausprägung von Farnkrautphänomen und Spinnbarkeit gaben trotz des niedrigen P I und E I Veranlassung zur HCG Applikation, um einen möglicherweise sprung-

reifen Follikel zur Ovulation zu bringen. Dieser Versuch hatte keinen Erfolg.

Die Befunde während der Gelbkörperphase (IV) im ersten Behandlungsverlauf entsprechen den Erwartungen, allerdings ist die Dauer der hyperthermen Phase sehr kurz, so daß an eine Corpus luteum Insuffizienz gedacht werden muß.

Die starke Ausprägung des Farnkrauttestes und der Spinnbarkeit während und direkt nach der 1. Clomiphengabe (Phase I/II) sprechen eindeutig gegen einen Hemmeffekt des Clomiphens auf den Zervixschleim. Die Befunde im zweiten Behandlungsverlauf sind in dieser Hinsicht nicht so eindeutig, auffallend ist hier ein gegensätzliches Verhalten von Spinnbarkeit und Farnkrautphänomen. Kolpocytologische Befunde liegen nur in geringer Zahl vor, trotzdem ist die Regression des Scheidenepithels im 2. Behandlungsverlauf während der Phasen 0 - II unverkennbar. Also liegt auch hier wieder ein Auseinanderweichen der Kriterien vor.

Fall Nr. 6: C. E., 22 Jahre, Sekundäre funktionelle Amenorrhoe seit dem 19. Lebensjahr (eugonadotrop) (s. Abb. 12).

Anamnese: Menarche mit 14 Jahren, Menses in den ersten 5 Jahren regelmäßig, danach Amenorrhoe.

Seit längerer Zeit chronischer Laxantienabusus.

3 Monate nach der Clomiphenbehandlung wurde mit HMG/HCG Gabe eine Ovulation mit anschließender Gravidität ausgelöst.

Befund: Uterus kastaniengroß.

Laparoskopie: Beide Ovarien vergrößert, Oberfläche unregelmäßig.

Beurteilung: Nach der ersten Behandlung wurde kein Follikelsprung durch Clomiphen ausgelöst, ob nach der zweiten Clomiphenapplikation eine Ovulation am 8. - 12. Tag nach Behandlungsbeginn stattgefunden hat, ist schwer zu entscheiden. Die Basaltemperatur spricht zwar da-

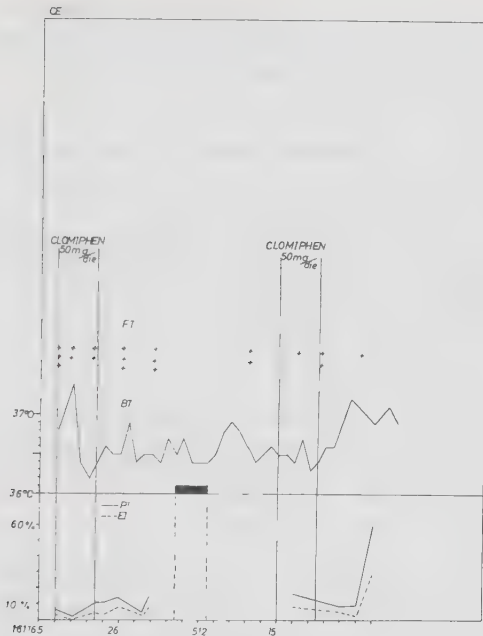


Abb. 12: Fall Nr. 6
2 Clomiphenbehandlungen

für, doch ist die rapide Proliferation des Scheidenepithels während der Hyperthermie ein starkes Argument gegen diese Annahme, auch besteht keinerlei Übereinstimmung zwischen Kristallisationstest und Kolpocyto-logie.

Während und direkt nach der ersten Clomiphengabe (Phase 0 - II) ist ein regressiver Effekt nicht zu erkennen: das Farnkrautphänomen ist in beiden Verläufen direkt vor und nach der Clomiphenapplikation stark ausgeprägt, im Gegensatz dazu weisen die kolpocyto-logischen Befunde konstant niedrige Werte auf.

Die Basaltemperaturkurve zeigt eine auffallende Temperaturzacke wäh-

rend der Clomiphenapplikation, ähnliche Temperaturverläufe wurden häufiger nach Clomiphen von Fukunushi (21) gesehen und von ihm als "initial response" bezeichnet (s. S. 26).

Fall Nr. 7: K. J., 21 Jahre, Sekundäre funktionelle Amenorrhoe seit dem 17. Lebensjahr (hypogonadotrop) (s. Abb. 13).

Anamnese: Menarche: 15. Lebensjahr. Seit 1962 Amenorrhoe, manchmal Blutungen durch Sexualhormone provoziert.

Befund: Normales äußeres und inneres Genitale.

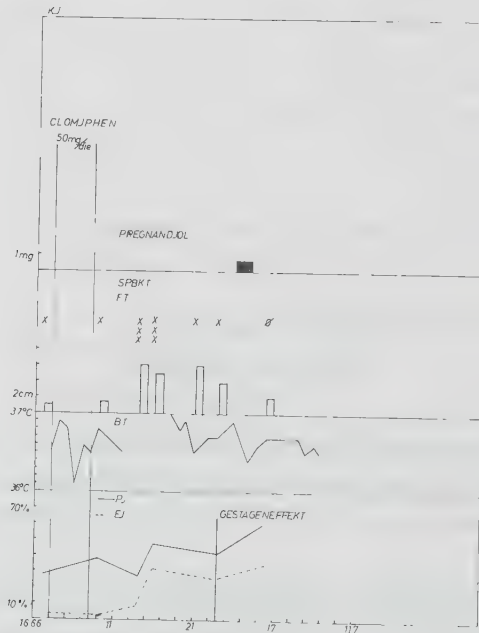


Abb. 13: Fall Nr. 7
1 Clomiphenbehandlung

Beurteilung: Ob um den 12. - 14. Tag eine Ovulation induziert worden ist, läßt sich um so weniger entscheiden, als die Basaltemperaturkurve wegen eines Infektes ab 9. Tag mit Temperaturen bis $38,5^{\circ}\text{C}$ nicht zu verwerten ist. Es kommt zwar während der Phase III zu einem ausgeprägten Zervixfaktor und zum Anstieg des Proliferationsgrades des Scheidenepithels wie vor einer Ovulation. Die nach erfolgter Ovulation zu erwartende Regression der kolpocytologischen Werte und das prompte Verschwinden von Spinnbarkeit und Kristallisation bleiben hier aber aus. Erst sehr spät wird im kolpocytologischen Bild ein Gestageneffekt erkennbar. Die sehr niedrige Pregnandiolausscheidung spricht aber dagegen, daß hier ein funktionstüchtiger Gelbkörper vorliegt.

Die wenigen Daten von Phase 0 - II gestatten keine Aussage über einen möglichen Hemmeffekt von Clomiphen auf die untersuchten Kriterien.

Fall Nr. 8: K. H., 22 Jahre, Sekundäre Amenorrhoe seit dem 17. Lebensjahr (eugonadotrop) (s. Abb. 14).

Anamnese: Menarche mit 16 Jahren, Menses nur im ersten Halbjahr nach der Menarche regelmäßig. Nach einer zweiten Clomiphenbehandlung vom 28.7. - 2.8. 65 trat eine Gravidität ein.

Laparoskopie: Beide Ovarien groß, Oberfläche glatt mit zahlreichen kleinen Zysten.

Beurteilung: Alle Daten sprechen für eine Ovulation 13 - 15 Tage nach Therapiebeginn. Weitere Aussagen sind in Anbetracht der wenigen zeitlich nicht günstig liegenden Befunde nicht möglich. Es ist höchstens auf die maximale Kristallisation des Zervixschleimes bei gleichzeitig sehr geringer Scheidenepithelproliferation als weiteres Beispiel für ein Auseinanderweichen der Kriterien nach Clomiphengaben hinzuweisen.

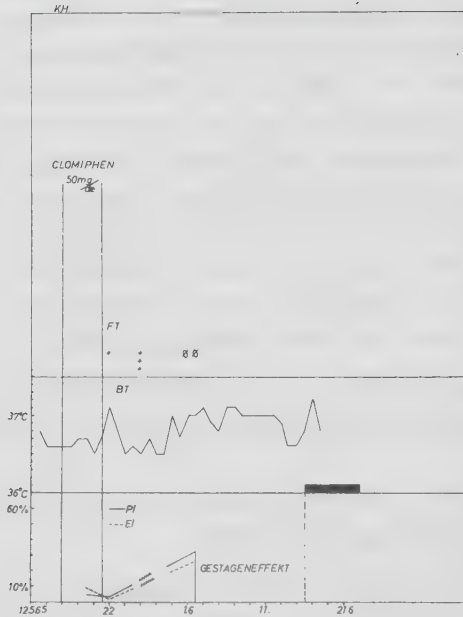


Abb. 14, Fall Nr. 8
1 Clomiphenbehandlung

Fall Nr. 9: L. A., 23 Jahre, Sekundäre funktionelle Amenorrhoe seit dem 21. Lebensjahr (hypogonadotrop) (S. Abb. 15).

Anamnese: Menarche mit 16 Jahren, Menses 14 - 45/5 Tage, letzte Menses 1964.

Laparoskopie: Normales inneres Genitale, Oberflächen beider Ovarien sprechen für abgelaufene Ovulationen.

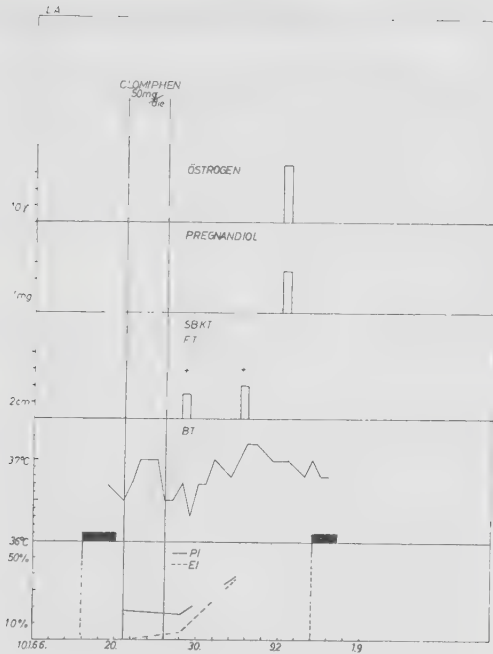


Abb. 15: Fall Nr. 9
1 Clomiphenebehandlung

Beurteilung: Der Verlauf der Basaltemperatur und die Hormonausscheidungen stützen die Annahme einer Ovulation um den 9. - 11. Tag nach Therapiebeginn. Die kurze Dauer der hyperthermen Phase spricht für eine Corpus luteum Insuffizienz.

Die seltenen Werte der Kolpocytologie und die seltenen Analysen des Zervixfaktors gestatten keine Aussage über einen regressiven Effekt des Clomiphens zu Beginn der Untersuchungen.

Fall Nr. 10: M. K., 28 Jahre, Sekundäre funktionelle Amenorrhoe seit dem 24. Lebensjahr, beginnendes Klimax praecox (eugonadotrop) (s. Abb. 16).

Befund: Uterus klein, Ovarien nicht zu tasten.

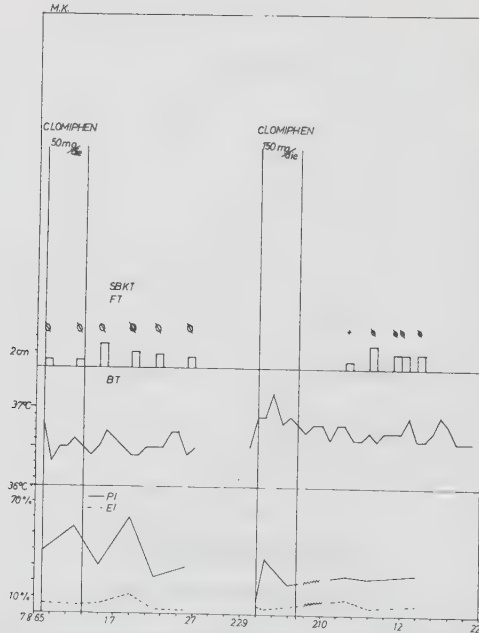


Abb. 16: Fall Nr. 10
2 Clomiphenbehandlungen

Beurteilung: Nach beiden Behandlungen wurde keine Ovulation induziert. Hier fällt auf, daß der Zervixfaktor trotz gleichzeitig hohem PI und EI - vor allem im ersten Verlauf - praktisch negativ blieb, also ein entgegengesetztes Verhalten zu den meisten vorangegangenen Beobachtungen.

Ein regressiver Effekt des Clomiphens auf das Scheidenepithel ist nicht zu erkennen.

Fall Nr. 11: S. C., 19 Jahre, Sekundäre funktionelle Amenorrhoe seit dem 17. Lebensjahr, Pubertas praecox (eugonadotrop) (s. Abb. 17).

Anamnese: Menarche mit 9 Jahren, Thelarche mit 6 Jahren, Längenwachstum mit 10 Jahren abgeschlossen. Menses bis zum 17. Lebensjahr regelmäßig 26 - 28/4 - 5 Tage. 1962 Hyperthyreose.

Laparoskopie: Deutlich hypoplastischer Uterus, linkes Ovar groß, zahlreiche kleine Zysten, rechtes Ovar klein.

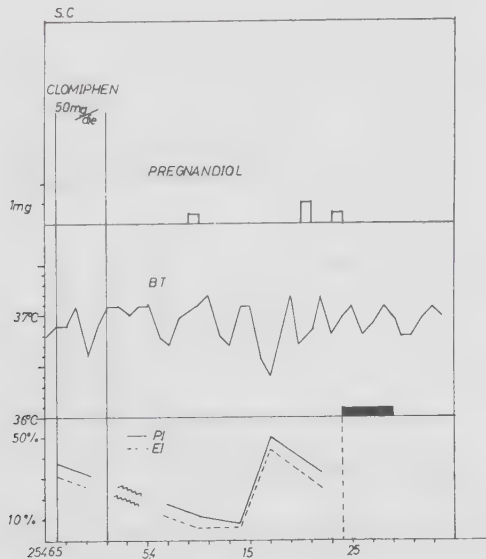


Abb. 17, Fall Nr. 11
1 Clomiphenbehandlung

Beurteilung: Die Basaltemperatur, Kolpocytologie und Pregnan diolausscheidung sprechen eindeutig gegen eine Ovulation. Die Kolpocytologie läßt eine Zunahme der oestrogenen Einwirkung zum Zyklusende, wie bei anovulatorischen Zyklen mit hoher praemenstrueller Oestrogenproduktion vermuten.

Weitere Aussagen sind nicht möglich.

Fall Nr. 12: S. J., 25 Jahre, Sekundäre funktionelle Amenorrhoe seit dem 21. Lebensjahr (eugonadotrop) (s. Abb. 18).

Anamnese: Menarche mit 12 Jahren, Menses bis zum 19. Lebensjahr regelmäßig, dann Tempoanomalien, ab 21. Lebensjahr nach erstmaliger Kohabitation Amenorrhoe, seitdem 4 Jahre mit Sexualhormonen behandelt.

Laparoskopie: Hypoplastischer Uterus, Ovarien normal groß, einige Narben an den Oberflächen.

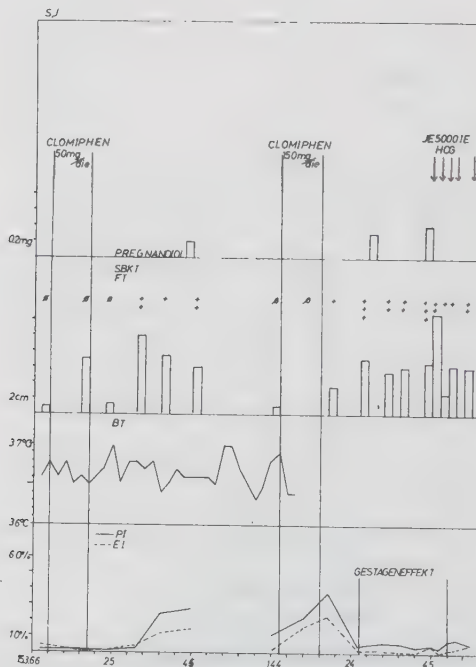


Abb. 18, Fall Nr. 12
2 Clomiphenbehandlungen

Beurteilung: Im ersten Verlauf sprechen alle Kriterien, im zweiten Verlauf der Zervixfaktor und die Pregnanthormonausscheidung gegen einen Follikelsprung. In beiden Zyklen weisen die starke Kristallisationstendenz und die hohe Spinnbarkeit auf eine deutliche oestrogene Stimulation hin, die im zweiten Verlauf die Indikation zu einem zusätzlichen erfolglosen Ovulationsauslösungsversuch mit HCG abgab. Der Gestageneffekt und die niedrigen kolpocytologischen Werte in Phase III stehen im krassen Gegensatz zu Zervixfaktor und Pregnanthormonausscheidung.

Vor, während und direkt nach der ersten Clomiphenapplikation (Phase 0 - II) ist außer bei der Spinnbarkeit, die während der Clomiphengabe sogar ansteigt, kein Einfluß des Clomiphens zu erkennen. Auch in der Anfangsphase des zweiten Verlaufes ist kein regressiver Einfluß des Clomiphens zu erkennen, im Gegenteil, die Proliferation nimmt zu.

Fall Nr. 13: F. B., 18 Jahre, Sekundäre funktionelle Amenorrhoe seit dem 14. Lebensjahr (eugonadotrop) (s. Abb. 19).

Anamnese: Menarche mit 11 Jahren, Menses 2 Jahre lang 28/4 Tage.

Befund: Hirsutismus, Adipositas.

Laparoskopie: Uterus klein, Ovarien groß, Oberflächen glatt.

Beurteilung: Die verfügbaren Befunde sind sehr fragmentarisch und gestatten keine weiterreichenden Schlüsse. Eine Ovulation wurde aber sicherlich durch Clomiphen nicht ausgelöst.

Der am Ende der Beobachtung stark ausgeprägte Zervixfaktor und der Anstieg der kolpocytologischen Werte weist auf eine gewisse oestrogene Stimulation hin; deshalb wurde zusätzlich HCG gegeben, um doch noch eine Ovulation auszulösen, weitere Befunde liegen dann allerdings nicht mehr vor.

Die Abnahme der Scheidenepithelproliferation zu Beginn der Behandlung

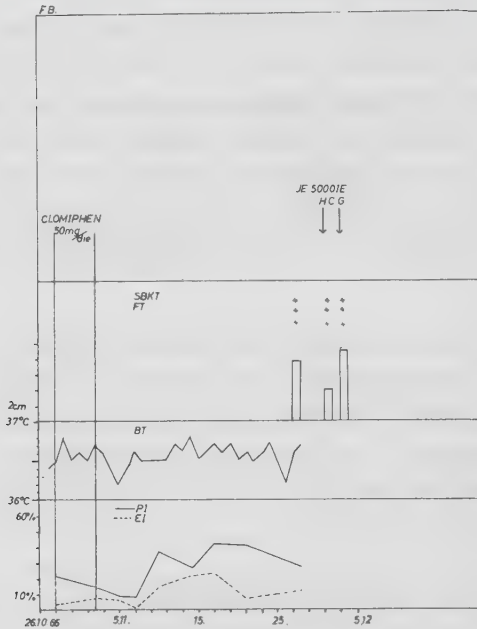


Abb. 19: Fall Nr. 13
1 Clomiphenbehandlung

(Phase 0 - II) ist zu gering, als daß man daraus auf einen regressiven Effekt des Clomiphens schließen könnte.

Fall Nr. 14: Sch. L., 29 Jahre, Sekundäre funktionelle Amenorrhoe seit dem 22. Lebensjahr (hypogonadotrop) (s. Abb. 20).

Anamnese: Menarche mit 14 Jahren, Menses bis 1959 regelmäßig 28/4 Tage.

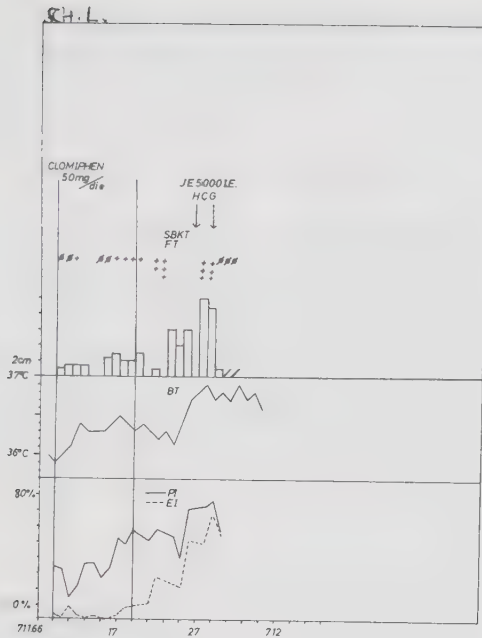


Abb. 20: Fall Nr. 14
1 Clomiphenebehandlung

Beurteilung: Alle Befunde zeigen übereinstimmend, daß eine Ovulation um den 16. - 18. Tag nach Therapiebeginn ausgelöst worden ist. Der Basaltemperaturanstieg erfolgte allerdings 3 Tage vor dem Negativwerden von Zervixfaktor und der Regression der kolpocytologischen Werte.

Bemerkenswert ist, daß während der Clomiphengabe übereinstimmend die kolpocytologischen Werte ansteigen, die Kristallisationstendenz etwas zunimmt und die Spinnbarkeit größer wird. Alles spricht also gegen einen hemmenden Einfluß des Clomiphens auf die geprüften Parameter. Dieser Fall ist deshalb beweiskräftig, weil hier eine fast lückenlose Verlaufskontrolle bis zum Beginn der Gelbkörperphase vorliegt.

Fall Nr. 15: S. R., 28 Jahre, Sekundäre funktionelle Amenorrhoe seit dem 26. Lebensjahr (eugonadotrop) (s. Abb. 21)

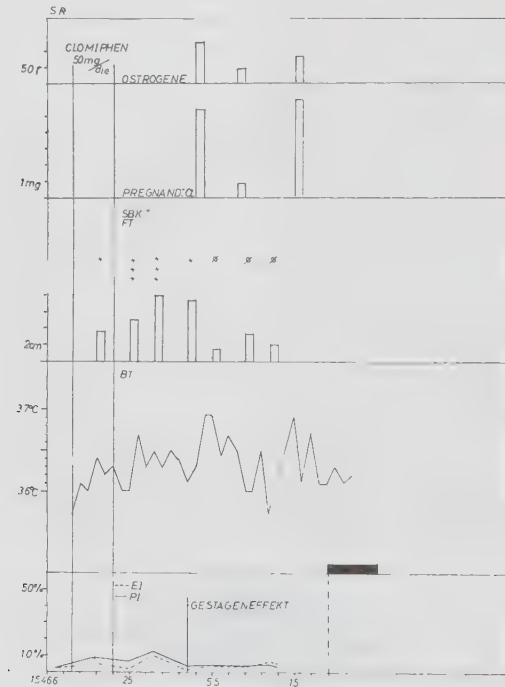


Abb. 21: Fall Nr. 15

Beurteilung: Obwohl die Basaltemperatur keinen eindeutigen Verlauf zeigt, und die Kolpocytologie niedrigste Werte aufweist, ist doch anzunehmen, daß durch Clomiphen eine Ovulation um den 14. - 16. Tag ausgelöst worden ist. Hierfür sprechen die charakteristischen Veränderungen des Zervixfaktors, die hohe Oestrogen- und Pregnanndiol-ausscheidung praemenstruell, und der Gestageneffekt im Kolpocyto-gramm trotz des vorhergehenden niedrigen Proliferationsgrades.

Ein Hemmeffekt des Clomiphens ist zu Beginn der Behandlung (Phase I) nicht zu erkennen; die Scheidenepithelproliferation bleibt konstant gering. Die Kristallisationstendenz und die Spinnbarkeit sind während der Applikation gering ausgeprägt und nehmen direkt nach der Medikation deutlich zu.

Fall Nr. 16: W. R., 26 Jahre, Sekundäre funktionelle Amenorrhoe seit dem 25. Lebensjahr (eugonadotrop) (s. Abb. 22).

Anamnese: Menarche mit 13 Jahren, Menses bis 1964 28/4 - 5 Tage, im Dezember 1964 Abort Mens IV-V.

Befund: Normales inneres und äußeres Genitale

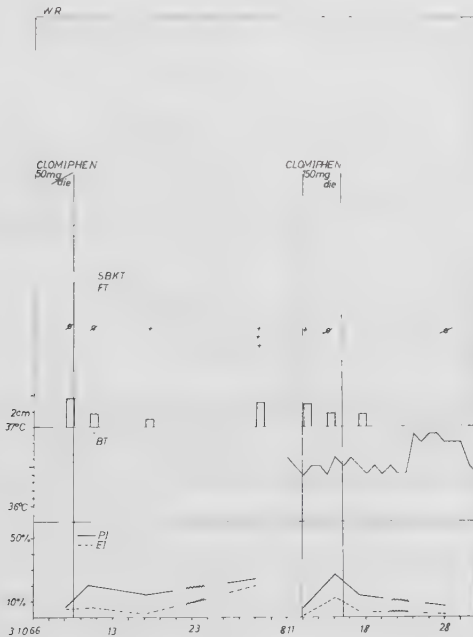


Abb. 22: Fall Nr. 16
2 Clomiphenbehandlungen

Beurteilung: Nach der ersten Behandlung wurde sicher keine Ovulation induziert: erst gegen Ende dieser Behandlung ist eine gewisse oestrogene Stimulation erkennbar. Im 2. Verlauf ist die Basaltemperatur eindeutig biphasisch, Kolpocytologie und Zervixfaktor gestatten bei den wenigen Befunden keine Entscheidung darüber, ob eine Follikelsprung um den 13.-15. Tag herum erfolgt ist.

Die in beiden Verläufen während und direkt nach der Clomiphenmedikation erhobenen Befunde sind so uneinheitlich, daß sich ein Hemmeffekt deshalb nicht ablesen läßt.

Diagnosengruppe: Sekundäre Amenorrhoe bei Stein-Leventhal-Syndrom

Fall Nr. 17: G. K., 23 Jahre, Sekundäre Amenorrhoe bei einem Stein-Leventhal-Syndrom seit dem 19. Lebensjahr (eugonadotrop) (s. Abb. 23).

Anamnese: Menarche mit 14 Jahren, Menses nach der Menarche 1 1/2 Jahre, dann ca. einmal jährliche Blutungen von 3 - 4 Wochen Dauer bis 1961, danach durch Sexualhormone provozierte Blutungen bis 1964.

Befund: Adipositas, Uterus klein, anteflektiert.

Laparoskopie: Beide Ovarien vergrößert.

Beurteilung: Nach beiden Clomiphenbehandlungen wurde anhand der vorliegenden Daten bei fehlender Basaltemperaturkurve keine Ovulation induziert. Auffallend ist auch hier wieder das gegensätzliche Verhalten des zum Teil hochpositiven Zervixfaktors zu den niedrigen kolpocytologischen Werten in beiden Verläufen während der Phasen III und IV. Oestrogenausscheidung und Ausbildung des Zervixfaktors stimmen allerdings - wie im 1. Verlauf während der Phase III zu sehen ist - nicht überein. Trotzdem kann zumindest im

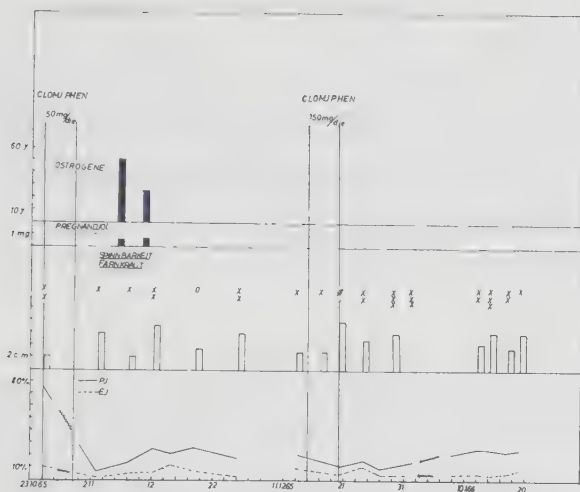


Abb. 23: Fall Nr. 17
2 Clomiphenbehandlungen

2. Verlauf von einer ovulationsbereiten Situation wegen der Ausprägung des Zervixfaktors gesprochen werden.

Als Hemmeffekt des Clomiphens auf die Kolpocytologie ist die starke Regression der Scheidenepithelproliferation während und nach der 1. Applikation zu deuten. Der Zervixfaktor kann wegen fehlender Analysen nicht berücksichtigt werden; dagegen zeigt sich im 2. Verlauf in der Phase 0 - I ein geringer Rückgang der Kristallisationstendenz. Im Widerspruch dazu steht hier die zunehmende Spinnbarkeit, die Kolpocytologie korreliert allerdings mit keinem der beiden Parameter.

Fall Nr. 18: S. H., 25 Jahre, Sekundäre Amenorrhoe bei einem fraglichen Stein-Leventhal-Syndrom seit dem 20. Lebensjahr (eugonadotrop) (s. Abb. 24).

Anamnese: Menarche mit 13 Jahren, Menses 6 - 8 Wo./4 - 5 Tage. 1960 Abort Mens VI, 1961 Abort Mens II. Nach dem II. Abort Amenorrhoe.

Laparoskopie: Kleiner Uterus, beide Ovarien groß. Oberfläche porzellanartig, keine Narben.

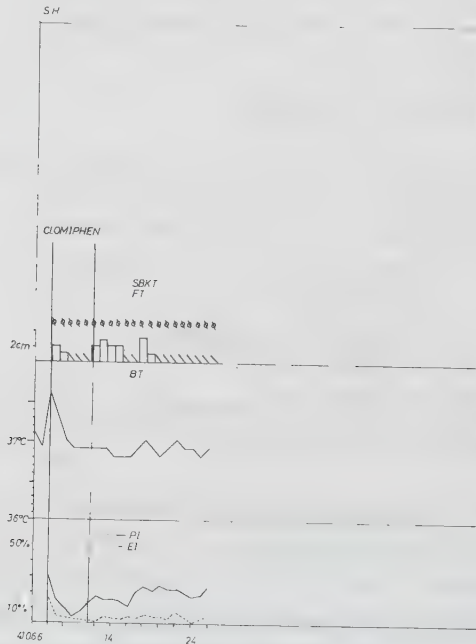


Abb. 24: Fall Nr. 18
1 Clomiphengabe

Beurteilung: In diesem Fall liegt wieder eine fast lückenlose Verlaufskontrolle vor; eine Ovulation wurde durch Clomiphengabe jedoch nicht induziert. Die Kriterien zeigen im Ablauf der Phase III und IV

keine charakteristischen Veränderungen.

Interessant ist die Analyse der Scheidenepithelveränderungen bei Beginn der Behandlung: Der als regressiver Effekt des Clomiphens zu deutende Abfall des Scheidenepithelproliferationsgrades dauert nur bis zum 3. Tag der Tabletteneinnahme an, danach zeigt das Kolpocytoprogramm wieder leicht ansteigende Tendenz. Die Spinnbarkeit schwankt zwischen 0 - 3 cm und ist praktisch als negativ zu beurteilen, eine Ausbildung des Farnkrautphänomens ist während des gesamten Verlaufes nicht zu erkennen.

Fall Nr. 19: S. M., 23 Jahre, Sekundäre Amenorrhoe bei einem fraglichen Stein-Leventhal-Syndrom seit dem 22. Lebensjahr (eugonadotrop) (s. Abb. 25).

Anamnese: Menarche mit 14 Jahren, Menses immer unregelmäßig, 1958 Curettage, seit Januar 1964 Amenorrhoe, manchmal Schmierblutungen.

Befund: Adipositas, Hirsutismus, Uterus normal groß.

Laparoskopie: Linkes Ovar groß, Oberfläche höckerig, rechtes Ovar nicht vergrößert, Oberfläche glatt.

Beurteilung: Eine Ovulation wurde nach der Clomiphenbehandlung nicht induziert, dieser Verlauf ist als anovulatorischer Zyklus mit beträchtlicher oestrogener Stimulation - erkennbar am ausgeprägten Zervixfaktor - zu deuten, allerdings passend dazu wiederum schlecht die konstant niedrigen kolpocytologischen Werte.

Ein regressiver Effekt des Clomiphens ist bei Beginn der Behandlung nicht zu erkennen: die Kolpocytologie zeigt konstant niedrige Werte, die beiden Parameter des Zervixfaktors divergieren untereinander.

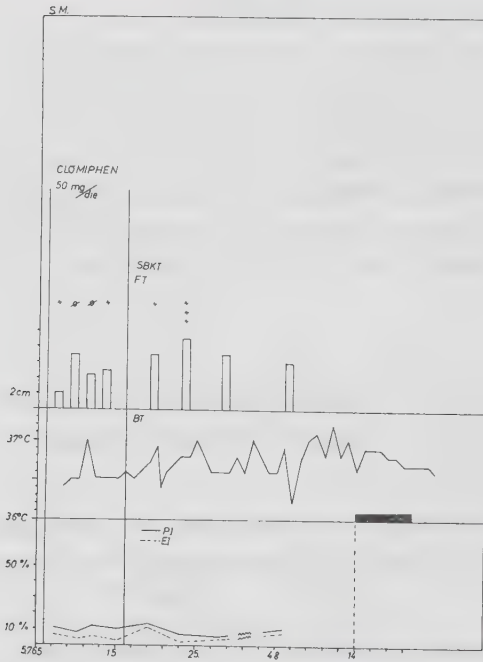


Abb. 25: Fall Nr. 19
1 Clomiphenbehandlung

Fall Nr. 20: S. R., 32 Jahre, Oligo-Amenorrhoe bei einem Stein-Leventhal-Syndrom seit dem 22. Lebensjahr. Zeitweilig dysfunktionelle Blutungen (eugonadotrop) (s. Abb. 26).

Anamnese: Menarche mit 14 Jahren, Menses seit dem 17. Lebensjahr unregelmäßig. 1952 Abort, seit 1955 Amenorrhoe, 1960 Diabetes mellitus.

Befund: Adipositas.

Laparoskopie: Großer, breit ausladender Uterus, zahlreiche Adhäsionen. Linkes Ovar vergrößert, rechtes Ovar normal groß, Oberflächen glatt.

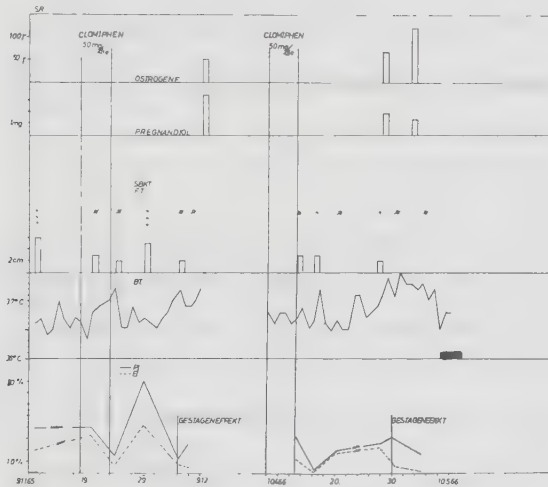


Abb. 26: Fall Nr. 20
2 Clomiphenebehandlungen

Beurteilung: Alle erhobenen Befunde nach der ersten Clomiphene-gabe sprechen für eine Ovulationsauslösung um den 11. - 16. Tag nach Therapiebeginn, allerdings erfolgt der BT Anstieg etwas später gegenüber den anderen Kriterien. Befunde im weiteren Verlauf der Gelbkörperphase liegen nicht vor.

Nach der 2. Clomiphenephase wiesen die Basaltemperaturkurve und der Aspekt eines Gestageneffektes im kolpocytologischen Bild auf einen Follikelsprung um den 14. - 18. Tag hin; entsprechende Veränderungen des Zervixfaktors und im Maximum des PI und EI wurden aufgrund zeitlich ungünstiger Befunderhebungen nicht erfasst. Die Gelbkörperphase ist allerdings mit 8 Tagen Dauer recht kurz, so daß wohl dann

eine Corpus luteum Insuffizienz vorliegt.

Ein Hemmeffekt des Clomiphens ist deutlich im Verlauf der kolpocyto-
logischen Veränderungen während der ersten Clomiphengabe (Phase I)
und nach der zweiten Applikation (Phase II) zu erkennen.

Der Zervixfaktor läßt in beiden Verläufen keine Aussage zu.

Diagnosengruppe: Abortive Corpora lutea

Fall Nr. 21: B. U., 40 Jahre, abortive Corpora lutea, Endometriose
der vorderen Vaginalwand (eugonadotrop) (s. Abb. 27).

Anamnese: Menarche mit 11 Jahren, Menses 28/16 Tage, seit 1960
Menorrhagien.

Befund: Äußeres Genitale ohne pathologischen Befund, Uterus normal
groß.

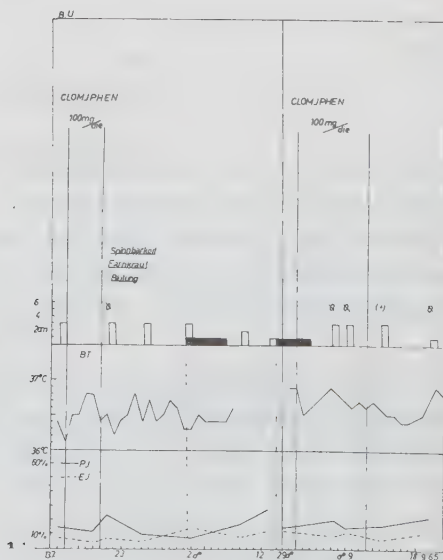


Abb. 27: Fall Nr. 21
2 Clomiphenebehandlungen

Beurteilung: Nach beiden Clomiphenbehandlungen wurde keine Ovulation induziert. Nach der ersten und während der zweiten Tablettenapplikation trat eine 4 - 5tägige Schmierblutung auf.

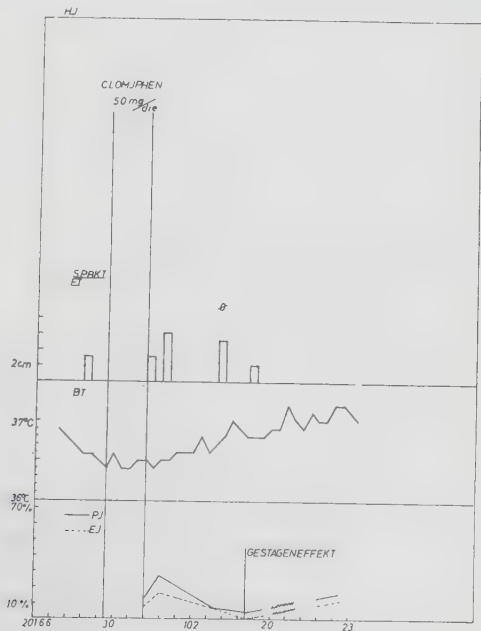
Eine Beeinflussung der Kriterien in eine bestimmte Richtung ist nach Clomiphen in diesem Fall nicht zu erkennen, die kolpocytologischen Werte bleiben konstant niedrig und die Parameter des Zervixfaktors lassen keine Aussage zu.

Fall Nr. 22: N. J., 35 Jahre, abortive Corpora lutea, Polymenorrhoe, Uterus myrmatosus (s. Abb. 28).

Anamnese: Menarche mit 14 Jahren, Menses unregelmäßig, manchmal 15tägiger Abstand zwischen den Blutungen. 1962 Partus.

Befund: Uterus faustgroß, antefixiert.

Abb. 28: Fall Nr. 22
1 Clomiphenbehandlung



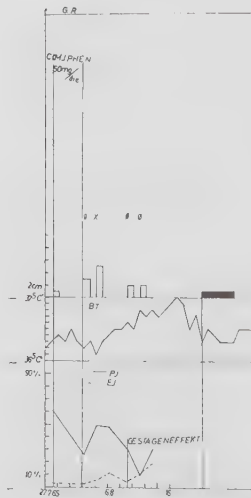
Beurteilung: Nach Clomiphen muß in diesem Fall eine Ovulation induziert worden sein, denn nach 45 Tagen nach Behandlungsbeginn (am 14.3.) wurde bei der Patientin eine Gravidität festgestellt. Allerdings läßt sich anhand unserer Synopsis der Ovulationstermin nicht festlegen, die Basaltemperatur steigt ab 6. Tag nach Behandlungsbeginn atypisch kletterförmig an, die Scheidenepithelproliferation weist außer einem Gestageneffekt nur eine geringe Ausprägung auf, und der Zervixfaktor ist in den seltenen Bestimmungen uncharakteristisch, zum Teil widersprüchlich.

Die Frage eines Hemmeffektes des Clomiphens kann anhand der vorliegenden Daten nicht beurteilt werden.

Diagnosengruppe: Oligo-Amenorrhoe

Fall Nr. 23: G. R., 22 Jahre, Oligo-Amenorrhoe, dysfunktionelle Blutungen (s. Abb. 29).

Abb. 29: Fall Nr. 23



Beurteilung: Nach Clomiphengabe wurde eindeutig um den 7. - 10. Tag eine Ovulation induziert. Die Kolpocytologie und die Basaltemperatur korrelieren diesmal gut miteinander, allein der Zervixfaktor, insbesondere die Kristallisationstendenz ist praeovulatorisch nur gering ausgeprägt. Die Gelbkörperphase zeigt keine Besonderheiten in ihrem Ablauf.

Ein ausgeprägter Hemmeffekt auf die Scheidenepithelproliferation ist während der Tabletteneinnahme zu erkennen (Phase I), während der Zervixfaktor wegen fehlender Analysen keine Schlüsse zulässt.

Fall Nr. 24: P. R., 25 Jahre, Oligo-Amenorrhoe (s. Abb. 30).

Anamnese: Menarche mit 12 Jahren, Menses: labiler Zyklus, häufig kurzfristige Amenorrhoen. 1965 Abort Mens V.

Befund: Uterus klein, anteflektiert.

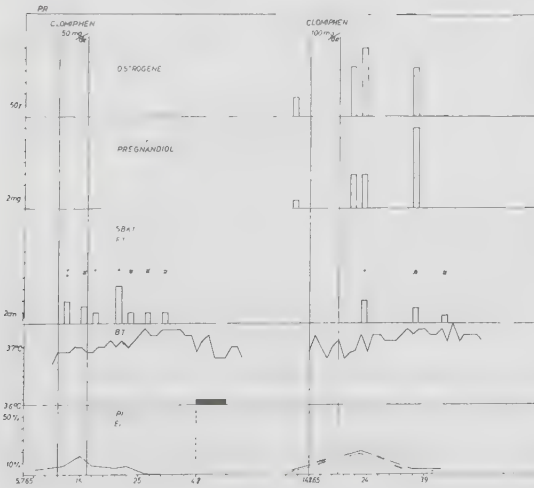


Abb. 30: Fall Nr. 24
2 Clomiphenebehandlungen

Beurteilung: Wahrscheinlich hat nach der ersten Clomiphengabe eine Ovulation um den 10. - 12. Tag stattgefunden, Basaltemperaturverlauf und die praeovulatorisch relativ hohe Spinnbarkeit weisen auf dieses Ereignis hin, während die Kristallisationstendenz wie im vorhergehenden Fall gering ist und die Kolpocytologie konstant niedrige Werte aufweist. Nach dem zweiten Verlauf wurde eine Gravidität diagnostiziert, ein Follikelsprung ist anhand dieser Synopsis nicht zu erkennen, die hohen Werte der Hormonausscheidung sprechen für eine Überstimulierung der Ovarien, allerdings besteht eine krasse Diskrepanz im Vergleich zur Kolpocytologie und zum Zervixfaktor, die beide nur ganz schwach auf den hormonalen Reiz reagieren.

Ein geringer regressiver Effekt des Clomiphens zeigt sich in der Regression des Zervixfaktors während der ersten Behandlung (Phase I).

Fall Nr. 25: R. H., 30 Jahre, Oligo-Amenorrhoe post partum seit dem 26. Lebensjahr (s. Abb. 31).

Anamnese: Menarche mit 14 Jahren, Partus 1961, Menses post partum anovulatorisch - amenorrhöisch.

Im Anschluß an diese erfolgreiche Behandlung trat ein spontaner ovulatorischer Zyklus mit Konzeption und Gravidität ein.

Befund: Normal großer Uterus.

Beurteilung: Alle Kriterien sprechen für eine Ovulation nach Clomiphengabe um den 10. - 12. Tag. Die Scheidenepithelproliferation und der Rückgang der Spinnbarkeit sind allerdings, wie schon öfter beobachtet wurde, gegenüber dem Basaltemperaturanstieg und der Kristallisationstendenz um 2 Tage verzögert. Die Gelbkörperphase ist mit 20 Tagen deutlich verlängert.

Während der Clomiphengabe ist der Zervixfaktor deutlich ausgeprägt

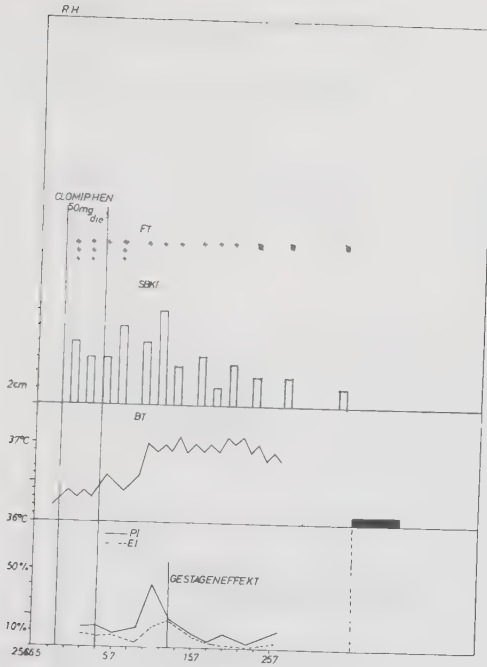


Abb. 31: Fall Nr. 25
1 Clomiphenbehandlung

und nimmt nur gegen Ende der Applikation etwas ab, was auf einen geringen regressiven Effekt des Clomiphens hinweist, dagegen läßt die Kolpocytopologie wegen fehlender Analysen keine Schlüsse zu.

Fall Nr. 26: M. I., 36 Jahre, Oligo-Amenorrhoe (s. Abb. 32).

Anamnese: Menarche mit 14 Jahren, Menses unregelmäßig alle 6 - 10 Wochen.

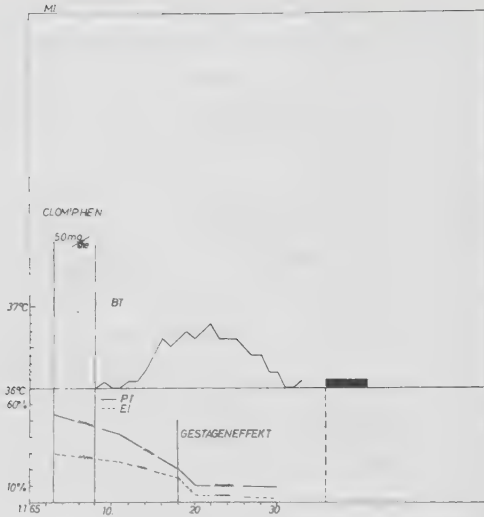


Abb. 32: Fall Nr. 26
1 Clomiphenbehandlung

Beurteilung: Der Basaltemperaturverlauf und der Aspekt eines Gestageneffektes lassen eine Ovulation um den 10. - 15. Tag nach Clomiphengabe wahrscheinlich erscheinen, weitergehende Schlüsse können wegen fehlender Analysen nicht gezogen werden.

Auch im Hinblick auf einen Hemmeffekt des Clomiphens kann eine Aussage wegen fehlender Analysen nicht gemacht werden,

Diagnosengruppe: Anovulatorischer Zyklus

Fall Nr. 27: K. J., 31 Jahre, Anovulatorischer Zyklus mit Tendenz zu gehäuftten dysfunktionellen Blutungen seit dem 28. Lebensjahr, beginnendes Klimax praecox, (s. Abb. 33).

Anamnese: Menarche mit 14 Jahren, Menses bis 1962 28/4 - 5 Tage, seit 1962 dysfunktionelle Blutungen.

Befund: Adipositas, Uterus normal groß.

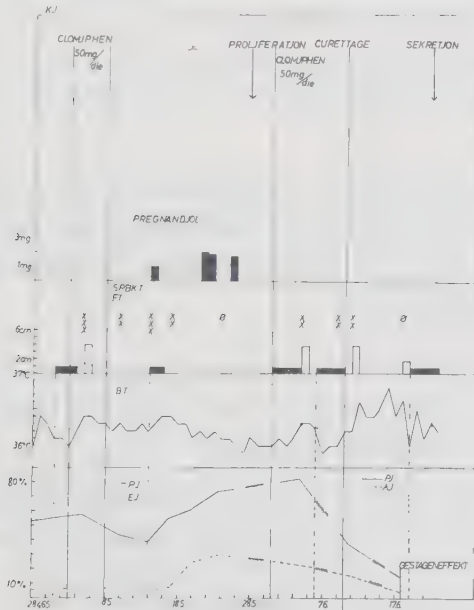


Abb. 33: Fall Nr. 27
2 Clomiphenbehandlungen

Beurteilung: Dieser Verlauf ist insgesamt etwas unübersichtlich. Vor, während und nach den Behandlungen traten kurzzeitige Schmierblutungen auf. Aber nach dem histologischen Ergebnis der Strichabrasio muß ein Follikelsprung stattgefunden haben, anhand der Basaltemperatur und der Ausprägung des Zervixfaktors ist der Ovulationstermin wahrscheinlich um den 11. - 13. Tag nach der zweiten Tabletteneinnahme zu datieren.

Nach der ersten Clomiphengabe fällt die starke Ausprägung des Zervixfaktors und der hohe Grad der Scheidenepithelproliferation auf, solch hohe kolpocytologische Werte wurden nur ein einziges Mal beobachtet. Allerdings besteht dann im weiteren Verlauf nach der ersten Behandlung doch eine Diskrepanz zwischen der Scheidenepithelproliferation und der Kristallisationstendenz. Diese Befunde weisen insgesamt auf eine starke praeovulatorische hormonelle Stimulierung hin; man muß sich fragen, ob auch ohne zweite Clomiphengabe eine Ovulation ausgelöst worden wäre.

Ein deutlicher Hemmeffekt des Clomiphens ist nur während der zweiten Applikation im Verlauf der Kolpocytologie zu erkennen, im Widerspruch zu der starken Regression der Scheidenepithelproliferation steht der stark ausgeprägte Zervixfaktor.

Fall Nr. 28: L. K., 24 Jahre, Anovulatorischer Zyklus, Tendenz zu dysfunktionellen Blutungen (s. Abb. 34).

Anamnese: Menarche mit 14 Jahren, Menses bis 1961 28. 4 - 5 Tage, 1962 Partus, seitdem im Zyklus häufig monophasischer Basaltemperaturverlauf.

Befund: Uterus normal groß, retroflektiert.

Beurteilung: Alle Kriterien weisen auf eine Ovulation um den 12. - 14. Tag nach Clomiphengabe hin, leider fehlt die weitere Analyse des Scheidenepithels. Basaltemperatur, Zervixfaktor und soweit beurteilbar, die Kolpocytologie korrelieren gut miteinander, die Gelbkörperphase ist anhand des Basaltemperaturverlaufes unauffällig. Über einen regressiven Effekt des Clomiphens kann wegen fehlender Daten keine Aussage gemacht werden.

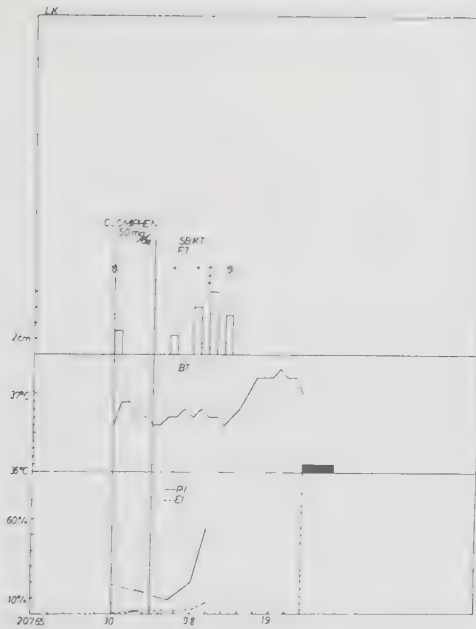


Abb. 34: Fall Nr. 28
1 Clomiphenbehandlung

Fall Nr. 29: P. B., 27-Jahre, Anovulatorischer Zyklus (s. Abb.35).

Anamnese: Menarche mit 13 Jahren, Menses seit der Menarche unregelmäßig.

Befund: Uterus normal groß, retroflektiert.

Laparoskopie: Oberfläche beider Ovarien glatt, keine Narben.

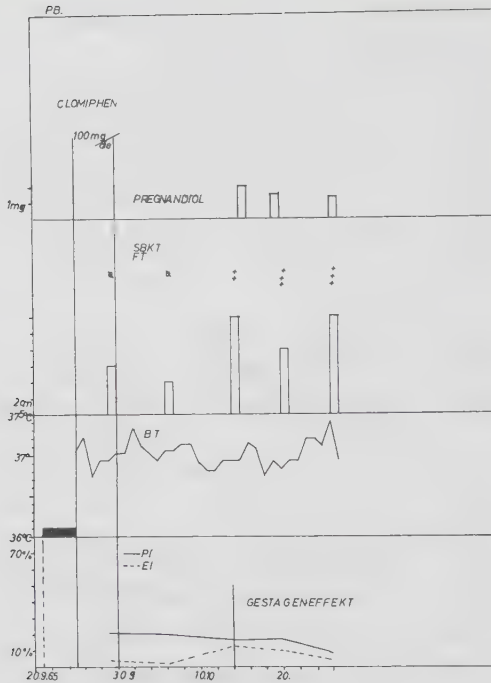


Abb. 35: Fall Nr. 29

1 Clomiphenbehandlung

Beurteilung: Die starke Ausprägung der Zervixfaktors weist auf eine hohe oestrogene Stimulierung hin. Im Gegensatz dazu zeigt die Kolpocytologie konstant niedrige Werte. Eine Ovulation wurde nicht induziert, aber eine praeovulatorische Situation hat anhand des Zervixfaktors sicher vorgelegen. Der morphologische Aspekt eines Gestageneffektes steht im Widerspruch zu den übrigen Befunden und kann in diesem Falle nicht als Indiz für eine Gelbkörperphase gewertet werden.

Weitere Aussagen können wegen fehlender Analysen nicht gemacht werden.

Fall Nr. 30: S. G., 29 Jahre, Anovulatorischer Zyklus und dysfunktionelle Blutungen seit dem 27. Lebensjahr (s. Abb. 36).

Befund: Normal großer Uterus.

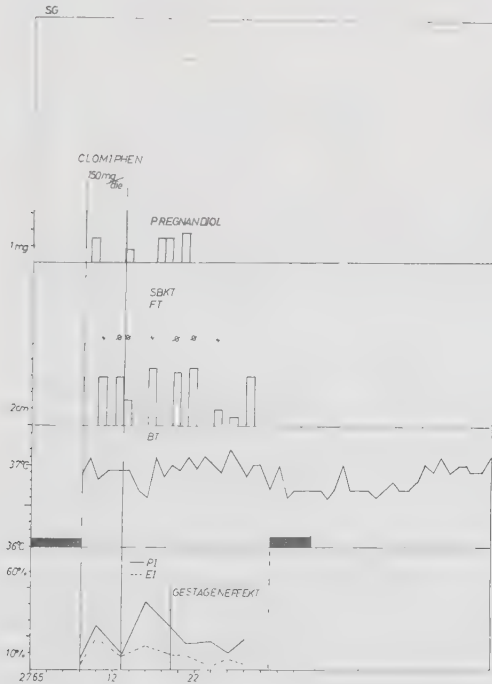


Abb. 36: Fall Nr. 30

1 Clomiphenbehandlung

Beurteilung: Eine Ovulation ist mit Sicherheit um den 8. - 10. Tag nach Clomiphengabe induziert worden. Alle drei Kriterien stimmen zum Ovulationstermin weitgehend überein. Auffallend ist das divergente Verhalten der Parameter des Zervixfaktors in der Gelbkörperphase, die ansonsten unauffällig ist.

Gering ausgeprägt ist ein Hemmeffekt des Clomiphens auf den Zervix-

faktor. Auffällig ist das Verhalten der Scheidenepithelproliferation, die während der Applikation erst zunimmt, dann aber abfallende Tendenz zeigt, also liegt auch hier dann ein regressiver Effekt vor.

II. E Zusammenstellung der klinischen Ergebnisse

1) Übersicht

Dieser Arbeit liegen 30 Patientinnen mit 44 Clomiphenbehandlungen zugrunde (s. Tabelle I und II).

Die Beurteilung der Verläufe erfolgte anhand der Kriterien Basaltemperatur, Kolpocytologie und Zervixfaktor.

In nur 2 Fällen war eine lückenlose Verlaufskontrolle zu verzeichnen (Fall Nr. 14 und 18). Im übrigen liegen Stichproben im Abstand von durchschnittlich 3 - 4 Tagen vor, die aber trotzdem einen genügenden Überblick über den Behandlungsverlauf zulassen.

Die Verläufe wurden 3 Gruppen zugeordnet, und zwar:

Gruppe A : sichere Ovulation

Gruppe B : fragliche Ovulation

Gruppe C : anovulatorische Verläufe.

In 12 Verläufen (Gruppe A) konnte bei weitgehender Übereinstimmung aller Kriterien eine klare Entscheidung zugunsten einer Ovulation gefällt werden (Fall Nr. 2a/5a/8/9/14/20a/22/23/25/27b/28/30). In weiteren 7 Verläufen (Gruppe B) blieb die Entscheidung über eine erfolgte Ovulation wegen uneinheitlicher Befunde offen (Fall Nr. 6b/7b/15/16/20b/24/26).

Dies hat folgende Gründe:

- a) Fehlende Übereinstimmung der Kolpocytologie mit den anderen Kriterien: Fall Nr. 7/15/24.
- b) Fehlende Analysen der Kolpocytologie zur Zeit der Ovulation und der Gelbkörperphase: Fall Nr. 6b/16/20b/26
- c) Fehlende Übereinstimmung des Zervixfaktors mit den anderen Kriterien: Fall Nr. 7/24
- d) Fehlende Bestimmung des Zervixfaktors zur Zeit der Ovulation und der Gelbkörperphase: Fall Nr. 6b/16/20b/26
- e) Fraglicher biphasischer Verlauf der Basaltemperaturkurve:

Fall Nr. 7/15. Die Basaltemperatur zeigt im Fall Nr. 15 starke Schwankungen, während der Verlauf des Zervixfaktors eine Ovulation nicht sicher ausschließt. Im Fall Nr. 7 wurde ein möglicher Basaltemperaturanstieg durch einen unspezifischen Infekt überdeckt.

25 Verläufe waren anovulatorisch und sind somit der Gruppe C zuzuordnen.

Diagnose		Patientinnen	Behandlungen	Ovulationen sicher	Ovulationen fraglich
I	Primäre Amenorrhoe	4	8	1	0
II	Sekundäre funktionelle Amenorrhoe	12	17	4	4
III	Sekundäre Amenorrhoe bei Stein-Leventhal-Syndrom	4	6	1	1
IV	Abortive Corpora lutea	2	3	1	0
V	Oligo-Amenorrhoe	4	5	2	2
VI	Anovulatorische Zyklen	4	5	3	0
		30	44	12	7

Tabelle I: Übersicht über die klinischen Behandlungsergebnisse

Diagnose	Ovulations-Zeitraum	BT-Anstieg	Maximum Koll-pocytologie	Maximum Zervixfaktor	Dauer d. hyperthermen Phase	Ovulation sicher fraglich	Fall Nr. Abb.
I Primäre Amenorrhoe	15.-16. Tag	14. Tag	15. Tag	15. Tag	14 Tage	+	2a 8
II Sek. funkt. Amenorrhoe	14.-17. Tag	14. Tag	19. Tag	17.-19. Tag	7 Tage	+	5a 11
	8.-12. "	9. "	12. "	Ø	6 "	+	6b 12
	12.-14. "	?	14. "	12.-14. "	Ø	+	7 13
	13.-15. "	13. "	Ø	10. "	16 "	+	8a 14
	9.-11. "	9. "	Ø	Ø	10 "	+	9a 15
	16.-18. "	16. "	16. "	18. "	12 "	+	14a 20
	14.-16. "	?	Ø	11. "	Ø	+	15a 21
	13.-15. "	13. "	Ø	Ø	8 "	+	16b 22
III Sek. Amenorrhoe bei Stein-Leventhal-Syndrom	11.-16. "	13. "	11. "	11. "	6 "	+	20a 26
	14.-18. "	17. "	Ø	19. "	8 "	+	20b 26
IV Abortive Corpora lutea	8.-10. "	ab 6. "	Ø (Gestageneffekt ab 18. Tag)	Ø	20 "	+	22 28
V Oligo-Amenorrhoe	7.-10. "	7. "	7. "	7. "	14 "	+	23 29
	10.-12. "	11. "	Ø	11. "	10 "	+	24a 30
	10.-12. "	10. "	12. "	8.-10. "	18 "	+	25 31
	10.-15. "	10. "	Ø (Gestageneffekt 15. Tag)	Ø	11 "	+	26 32
VI Anovulatorischer Zyklus mit z. T. dysfunktionellen Blutungen	11.-13. "	11. "	Ø	11. "	8 "	+	27b 33
	12.-14. "	14. "	12. "	12. "	10 "	+	28 34
	8.-10. "	8. "	8. "	8. "	14 "	+	30 36

Tab. II: Übersicht über die klinischen Behandlungsergebnisse bei sicher oder fraglich ausgelöstter Ovulation.

2) Veränderungen der Kriterien vor, während und direkt nach der
Clomiphengabe

a) Zervixfaktor

In 25 Verläufen ist der Zervixfaktor bedingt zu beurteilen. Die Veränderungen während dieser Phasen ergeben ein recht unterschiedliches Bild.

aa) Keine Beeinflussung vor, während und direkt
nach der Clomiphengabe.

In 11 Verläufen tritt keine wesentliche Beeinflussung des Zervixfaktors ein. Entweder bleiben die Parameter negativ (Fall Nr. 10a/16a und b/18/20a/21b; Gruppe A: 1 Fall, Gruppe B: 1 Fall, Gruppe C: 4 Fälle) oder positiv (Fall Nr. 6a und b/7/27a und b; Gruppe A: 1 Fall, Gruppe B: 2 Fälle, Gruppe C: 2 Fälle).

ab) Regression des Zervixfaktors während und nach
der Clomiphengabe.

In 3 Fällen ist ein regressiver Effekt zu erkennen (Fall Nr. 24a/25/30; Gruppe A: 2 Fälle, Gruppe B: 1 Fall).

ac) Zunahme des Zervixfaktors während und nach der
Clomiphengabe.

In 5 Verläufen erkennt man eine Zunahme der Kristallisationstendenz und der Spinnbarkeit (Fall Nr. 3/5a/12b/14/15; Gruppe A: 2 Fälle, Gruppe B: 1 Fall, Gruppe C: 2 Fälle).

ad) Divergentes Verhalten der beiden Parameter des
Zervixfaktors vor, während und nach der Clomiphengabe.

In den Fällen 2b und 4 nimmt die Spinnbarkeit ab, während das Farnkrautphänomen zunimmt, das umgekehrte Verhalten ist in 4 Fällen zu erkennen (Fall Nr. 5b/12a/17b/19; alle Fälle sind der Gruppe C zuzu-

ordnen.

b) Kolpocytologie

In 33 Verläufen ist eine Beurteilung der Kolpocytologie vor, während und nach der Clomiphenbehandlung möglich.

Dabei zeichnen sich folgende Tendenzen ab:

ba) Keine wesentliche Beeinflussung in 17 Verläufen:

Entweder bleiben die kolpocytologischen Befunde konstant hoch (Fall Nr. 27a/Gruppe C) oder konstant niedrig (Fall Nr. 2a und b/3/4/6a und b/8/12a/13/15/17b/19/21a und b/24a/25; Gruppe A: 3 Fälle, Gruppe B: 3 Fälle, Gruppe C: 11 Fälle).

bb) Zunahme der Scheidenepithelproliferation in einem Verlauf:

(Fall Nr. 14/Gruppe A).

bc) Zu- und Abnahme in 4 Verläufen:

(Fall Nr. 10a und b/12b/30; Gruppe A: 1 Fall, Gruppe C: 3 Fälle).

bd) Ab- und Zunahme in einem Verlauf:

(Fall Nr. 18/Gruppe C).

be) Abnahme der Scheidenepithelproliferation als Ausdruck eines hemmenden Effektes des Clomiphens in 10 Verläufen:

(Fall Nr. 1 a-c/5b/17a/20a und b/23/27b; Gruppe A: 3 Fälle, Gruppe B: 1 Fall, Gruppe C: 6 Fälle).

Bei Vergleich der einzelnen Kriterien fällt deutlich auf, daß ein regressiver Effekt des Clomiphens auf die Scheidenepithelproliferation ungleich häufiger als auf den Zervixfaktor zu verzeichnen war. Außerdem ist die Zunahme der Kristallisationstendenz und der Spinnbarkeit häufiger als die Zunahme der Kolpocytologie während dieser Phasen zu beobachten.

Eine bestimmte Bevorzugung einzelner Reaktionsgruppen ist wohl für die Gruppe der anovulatorischen Verläufe zu erkennen, obwohl auch die anderen Gruppen fast jedesmal, wenn auch zahlenmäßig geringer, vertreten sind.

c) **Basaltemperatur**

Besonderheiten, die vom erwarteten Verlauf während dieser Phase abwichen, wurden nicht festgestellt, lediglich war im Fall Nr. 6 die Temperaturzacke während der Tabletteneinnahme auffällig, auf ein ähnliches Verhalten wurde von verschiedenen Autoren hingewiesen

d) **Diskrepanz und Übereinstimmung im Ablauf der Kristallisationstendenz und der Spinnbarkeit einerseits und der Scheidenepithelproliferation andererseits vor, während und nach der Clomiphengabe (Phase 0 - II).**

In nur einem Fall ist eine volle Übereinstimmung der Kriterien im Sinne eines Hemmeffektes des Clomiphens erkennbar (Fall Nr. 30/Gruppe A).

Eine Zunahme bzw. deutlichere Ausprägung der drei Kriterien ist in 3 Verläufen zu sehen (Fall Nr. 12b/14/27a; Gruppe A: 1 Fall, Gruppe C: 2 Fälle).

Keine Veränderung des ausgeprägten Zervixfaktors bei konstant niedrig bleibender Kolpocytologie ist in 11 Fällen zu registrieren (Fall Nr. 1d/2b/3/5a/6a und b/8/15/17b/25/27b; Gruppe A: 4 Fälle, Gruppe B: 2 Fälle, Gruppe C: 5 Fälle).

Das umgekehrte Verhalten, nämlich eine hohe Scheidenepithelproliferation, bei konstant gering ausgeprägtem Zervixfaktor ist in einem Fall zu erkennen: Fall Nr. 10a/Gruppe C).

In 6 Fällen ist auf Grund zu großer Divergenzen keine Aussage möglich: (Fall Nr. 4/5b/12a/16a/17a/19; alle Fälle Gruppe C).

3) Beobachtungen zur Zeit der Ovulation (Phase III)

Nach Clomiphengabe ist keine genaue Voraussage des Ovulationstermines möglich. Auch bei Vergleich der einzelnen Kriterien ließ sich in keinem Fall die Ovulation auf einen Tag fixieren, der Ovulationszeitraum betrug 2 - 5 Tage (s. Tab. II und Abb. 36).

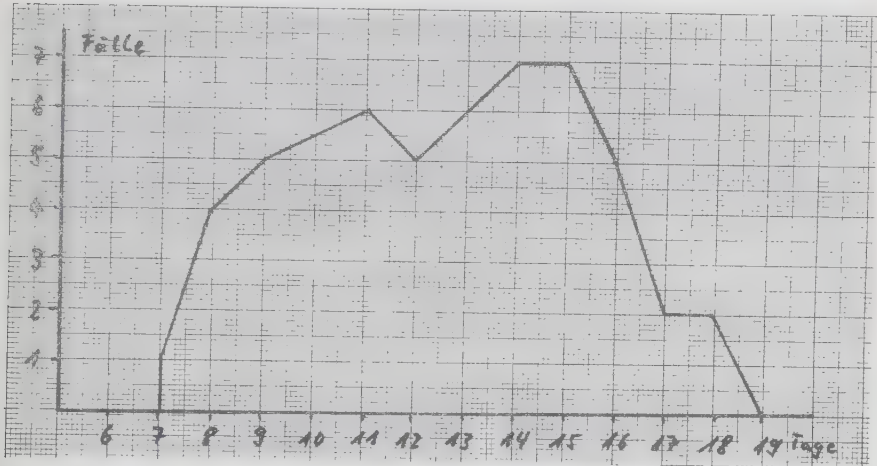


Abb. 37: Zeitraum der fraglichen und sicheren Ovulationen nach Beginn der Clomiphenbehandlung auf der Basis aller 3 Kriterien

Die Ovulationstermine verteilen sich, wie aus Abb. 37 ersichtlich ist, über einen Zeitraum von 7 - 18 Tagen nach Beginn der Clomiphentherapie. Viele Patientinnen reagierten allerdings um den 10. - 12. und 14. - 17. Tag mit einem Follikelsprung.

a) Basaltemperatur

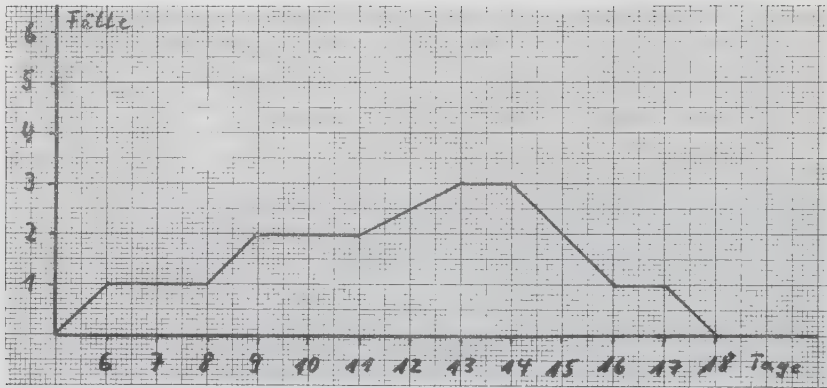


Abb. 38: Tag des Basaltemperaturanstieges nach Beginn der Clomiphentherapie.

Die Basaltemperatur steigt zwischen dem 6. und 17. Tag mit einem Maximum um den 13. - 15. Tag nach Beginn der Clomiphentherapie an.

b) Kolpocytologie

In 10 von 19 fraglichen und sicheren Ovulationen ist ein Maximum zwischen dem 7. und 19. Tag nach Beginn der Behandlung ohne eindeutige Häufung zu verzeichnen (s. Tab. II).

Der Tag des Basaltemperaturanstieges liegt in einigen Fällen vor dem Gipfel der Kolpocytologie, allerdings muß dabei der Abstand zwischen den einzelnen cytologischen Abstrichen berücksichtigt werden.

Wenn man die kolpocytologischen Befunde bei nicht erfolgter Ovulation in drei Bereiche ordnet und zwar PI/EI:

- 10 - 30 % niedrig
- 40 - 60 % mittel
- 70 - 100 % hoch,

so zeigt sich, daß in 15 Fällen die Werte während der Phase III um 10 - 30 %, in 5 Fällen zwischen 40 - 60 % und in 2 Fällen zwischen 70 - 100 % liegen.

c) Zervixfaktor

In 14 Fällen bei 19 fraglichen und sicheren Ovulationen ist eine ovulationsentsprechende Situation zu erkennen (s. Tab. II). Der Zeitraum liegt zwischen dem 7. und 19. Tag nach Beginn der Clomiphengabe. Die Koordination zum Basaltemperaturanstieg ist nicht so eindeutig wie bei der Kolpocytopologie. Sowohl einige Tage vor dem Basaltemperaturanstieg wie auch einige Tage danach ist ein positiver Zervixfaktor zu erkennen. Auch hier muß der obige Einwand geltend gemacht werden, daß die Zervixsekretentnahme zum Teil diskontinuierlich erfolgte.

Die Veränderungen des Zervixfaktors bei nicht erfolgter Ovulation (Gruppe C) während der Phase III und im weiteren Verlauf ergeben folgendes Bild:

In 10 Fällen wird der Zervixfaktor in diesem Zeitraum stark positiv, in weiteren 10 Fällen verhält sich der Zervixfaktor negativ bis schwach positiv.

d) Vergleich der Kriterien im Hinblick auf Übereinstimmung und Diskrepanz während der Phasen III und IV

Bei kritischer Analyse der Verläufe während der Phasen III und IV ergeben sich mehrere Variationen in der Reaktion der 3 Kriterien auf die Clomiphengabe.

1) Übereinstimmung aller 3 Kriterien in positiver wie in negativer Hinsicht:

In 8 Fällen (Fall Nr. 5a/14/20a/23/25/28/30; alle Fälle Gruppe A) sprechen alle 3 Kriterien für einen Follikelsprung, allerdings mit einer Einschränkung: die zeitliche Koordination der einzelnen Kriterien stimmt

nur selten gut überein. Im Fall Nr. 5a und 25 erfolgt der Anstieg der Kolpocytopologie gegenüber der Basaltemperatur um 2-3 Tage später, im Fall Nr. 20 steigt die Basaltemperatur etwas später gegenüber den anderen Kriterien an.

Umgekehrt finden sich in 9 Fällen (Fall Nr. 1a-c/2b/10b/18/21a und b/24; alle Fälle Gruppe C) bei allen drei Kriterien übereinstimmend keine Hinweise auf eine ovulationsbereite Situation. Allerdings besteht im Fall Nr. 24 eine Diskrepanz zur hohen Hormonausscheidung, die auf eine Überstimulierung der Ovarien hinweist.

2) Gering ausgeprägter Zervixfaktor und hohe Scheidenepithelproliferation bei monophasischem oder biphasischem Temperaturverlauf: In 2 Fällen (Fall Nr. 4/10a; Gruppe C) ergibt sich die obige Kombination bei monophasischen Temperaturverlauf während in den 2 Fällen (Fall Nr. 6b/20b; Gruppe B) ein biphasischer Temperaturverlauf zu erkennen ist. Eine Ovulation konnte deshalb nicht sicher ausgeschlossen werden. Zusätzlich muß auch hier wieder auf die mangelnde zeitliche Koordination zwischen Basaltemperatur und Kolpocytopologie im Fall Nr. 6b hingewiesen werden, die Zunahme der Kolpocytopologie erfolgt 3 Tage später.

3) Stark ausgeprägter Zervixfaktor und niedrige Scheidenepithelproliferation bei monophasischem oder biphasischem Temperaturverlauf: Bei monophasischem Temperaturverlauf sehen wir in 8 Fällen diese Reaktion (Fall Nr. 5b/6a/12b/15/17a und b/19/29; alle Gruppe C). In 2 Fällen (Fall Nr. 8/Gruppe A und Fall Nr. 24a/Gruppe B) ist die Basaltemperatur biphasisch.

4) Stark ausgeprägter Zervixfaktor, hohe Scheidenepithelproliferation bei monophasischem Temperaturverlauf: In 6 Fällen (Fall Nr. 1d/3/7b/12a/13/27a; Gruppe B: 1 Fall, Gruppe C: 6 Fälle) wurde diese Kombination beobachtet. Im Fall Nr. 3 erfolgte der Anstieg der Kolpocytopologie später als der stark ausgeprägte Zer-

vixfaktor.

- 5) In 5 Fällen (Fall Nr. 11/16a und b/22/26; alle Gruppe C) ist keine Beurteilung in dieser Hinsicht möglich.
- e) Diskrepanz zwischen Gestageneffekt und Gelbkörperphase

Bei 3 Patientinnen (Fall Nr. 7a/12 und 29), bei denen sicher keine Ovulation durch Clomiphen induziert wurde, war dennoch während der Phase IV ein deutlicher Gestageneinfluß auf die Scheidenepithelien wie bei einer intakten Corpus luteum Phase zu erkennen.

III. DISKUSSION

Anhand von 44 Verlaufsbeobachtungen wurde der Einfluß des Clomiphens auf Kolpocytopologie, Zervixfaktor und Basaltemperatur näher analysiert. Es ist zu bemerken, daß nur zweimal (Nr. 14/18) eine lückenlose Verlaufskontrolle möglich war. In allen anderen Fällen konnten die Untersuchungen aus klinischen Gründen nur im Abstand von durchschnittlich 3 - 4 Tagen vorgenommen werden. Insofern ist die Aussagekraft dieser Studie eingeschränkt. Im Vergleich mit den wenigen ähnlichen Untersuchungen anderer Autoren ist das hier vorgelegte Material jedoch relativ aussagekräftig. Entweder finden sich wie bei Voegeli u. a. (71), Pildes (56), Cohen u. a. (15), und Breinl (9) keine näheren Angaben über eine zeitlich kontinuierliche Untersuchungsreihe oder es werden wie bei Alfieri (1) nur auf Grund wöchentlicher kolpocytopologischer Untersuchungen bestimmte Aussagen über den Effekt des Clomiphens gemacht.

Bei der Interpretation der hier gewonnenen Erkenntnisse und ihrer Gegenüberstellung mit den in der Literatur bekannt gewordenen Ergebnissen sollen folgende Gesichtspunkte abgehandelt werden:

- 1) Beeinflussung der Kriterien während und nach der Clomiphengabe
- 2) Erkennung des Ovulationstermines
- 3) Befunde bei ausgebliebener Ovulation
- 4) Nachweis der erfolgten Ovulation
- 5) Praktisch-klinischer Wert der einzelnen Kriterien für die Beurteilung der Clomiphentherapie.

Ad 1:

Greenblatt et al. (23) haben in ersten klinischen und experimentellen Erfahrungen mit Clomiphen eine Regression des Scheidenepithels und eine negative Beeinflussung des Zervixfaktors während und direkt nach Clomiphengabe beschrieben. In vielen Publikationen (1, 13, 15, 21, 67, 71) wurde seitdem auf diesen Effekt hingewiesen. Nur selten wurde in-

dessen der Einfluß auf die Kolpocytologie und den Zervixfaktor genauer analysiert.

So untersuchten Cohen et al. (15) bei 8 Patientinnen mit sekundärer Amenorrhoe den Zervixfaktor nach Clomiphengabe, wobei sie überwiegend einen regressiven Einfluß feststellten, der bis zu 7 Tagen nach Beginn der Therapie anhielt. Pildes (56) hingegen sah in nur 45 % seiner Fälle einen "antioestrogenen Effekt" auf Zervixfaktor und Kolpocytologie.

Zur Erklärung dieses "antioestrogenen Effektes" nahm die Arbeitsgruppe von Greenblatt (24) auf Grund tierexperimenteller Untersuchungen an, daß Clomiphen die Oestrogene sowohl von den zentralen als auch von den peripheren Rezeptoren kompetitiv verdrängt. Diese Theorie wurde bereits weiter oben in Zusammenhang mit der Besprechung des Wirkungsmechanismus näher erläutert. Der Rückgang der Scheidenschleimhautproliferation und des Zervixfaktors unter Clomiphen käme demnach allein durch den "antioestrogenen Effekt" und nicht durch eine Bremsung oder Hemmung der Oestrogensekretion zustande und kann insofern Anlaß zu Fehlinterpretationen geben.

Als Alternative wäre eine vorübergehende Clomiphen-bedingte Abnahme der ovariellen Oestrogenproduktion zu diskutieren, wie sie von Hammerstein (35) auf Grund von Biosyntheseuntersuchungen mit menschlichem Ovarialgewebe für möglich gehalten wird.

Beide Theorien würden den "antioestrogenen Effekt" des Clomiphens auf Kolpocytologie und Zervixfaktor erklären.

Nur durch kontinuierliche Hormonanalysen wäre eine Entscheidung darüber möglich gewesen, ob sich in dem Auf und Ab der geprüften Kriterien die endogene oestrogene Situation widerspiegelt oder nicht.

In Übereinstimmung mit Pildes (56) fanden wir, daß die Senkung der Scheidenschleimhautproliferation und des Zervixfaktors keine konstante Begleiterscheinung der Clomiphenapplikation ist.

Nur in 3 von 25 Verläufen war anhand der Veränderungen des Zervixfaktors und in 10 von 33 Verläufen in der Reaktion der Kolpocytologie auf Clomiphen eine Regression festzustellen. Nur in einem Verlauf sahen wir eine übereinstimmende Regression von Kolpocytologie und Zervixfaktor während und nach der Clomiphengabe. In einem Fall mit der Diagnose "Sekundäre Amenorrhoe" nahm die Kolpocytologie sogar zu, dieser Fall ist deshalb besonders erwähnenswert, weil hier eine lückenlose Verlaufskontrolle vorlag. Bei Aufteilung der Ergebnisse in ovulatorische und anovulatorische Zyklen nach Clomiphengabe sind sämtliche Reaktionsarten der Kriterien in beiden Gruppen vertreten.

Bemerkenswert sind die Diskrepanzen unter den einzelnen Kriterien, es fällt vor allem der ausgeprägte Zervixfaktor bei dem niedrigen Scheidenepithelproliferationsgrad auf.

Bezüglich der Dauer des "antioestrogenen Effektes" stimmen wir mit den Beobachtungen anderer Autoren (1, 9, 13, 21) überein, daß der regressive Einfluß des Clomiphens maximal bis zum 11. Tag nach Beginn der Therapie zu verzeichnen ist.

Auf jeden Fall zeigen unsere Beobachtungen, daß die von Greenblatt et al. (23), Cohen et al. (15) und zahlreichen anderen (1, 9, 15, 21) zitierte Abnahme des Scheidenschleimhautproliferationsgrades und des Zervixfaktors keineswegs das obligate Phänomen während der Clomiphenmedikation darstellt. Damit erscheinen auch die oben erwähnten Theorien über den Wirkungsmechanismus des Clomiphens, soweit sie sich auf diese Kriterien stützen, in einem anderen Licht. Da die Zuverlässigkeit des Zervixfaktors und vor allem der Kolpocytologie nach Gabe von Clomiphen oder gonadotropen Hormonen als Spiegel der endogenen Oestrogensituation verschiedentlich - zuletzt von Boquoi und Hammerstein (7) - angezweifelt worden ist, könnte hier nur eine Kombination mit hormonanalytischen Untersuchungen weiterhelfen.

Ad 2:

Gerade bei sterilen Patientinnen ist die Erkennung der Ovulation zur Optimierung des Kohabitationstermines von erheblicher praktisch-klinischer Bedeutung (s. unter Punkt 5). Hier soll nur zu der Frage Stellung genommen werden, inwieweit die Kriterien zuverlässige Aussagen über die Ovulationstermine gestatten.

Im normalen Zyklus kann man mit Hilfe der drei Kriterien den Ovulationstermin auf einen Zeitraum von ca. 24 - 48 Stunden festlegen (50). Bei den 12 Patientinnen, bei denen mit Sicherheit eine Ovulation durch Clomiphen induziert wurde, vergrößerte sich diese Zeitspanne in Übereinstimmung mit Boutsellis et al. (8) von 48 Stunden auf maximal 5 Tage. Die Ursache liegt in der bemerkenswerten zeitlichen Inkongruenz der drei Kriterien und deren unterschiedliche Reaktionen auf die Clomiphengabe.

Möglicherweise kommt darin die grundlegende Störung der Zyklusregulation zum Ausdruck.

Allein nach der Basaltemperaturkurve könnte die Erkennung des Ovulationstermines zweifellos auf maximal 48 Stunden begrenzt werden.

Beim Vergleich der Kriterien stellten wir jedoch fest, daß der Basaltemperaturanstieg häufiger einige Tage vor dem Maximum der Kolpocytologie lag, während der Zervixfaktor sowohl vor als auch nach dem Anstieg der Basaltemperaturkurve positiv wurde, so daß die Bestimmung des Ovulationstermines dadurch sehr erschwert wurde.

Die Frage ist, ob Clomiphen in irgendeiner Weise diese beiden Kriterien als Spätwirkung noch während der Ovulationsphase beeinflusst.

Entsprechend der Gruppenaufteilung in anovulatorische, fraglich ovulatorische und ovulatorische Zyklen konnte keine eindeutige Tendenz aufgezeigt werden:

Wir konnten einerseits bei einem regressiven Effekt und anschließen-

der Ovulation (Nr. 20, 30) feststellen, daß der stark positive Zervixfaktor und die maximale Ausprägung der Kolpocytologie in einem Fall (Nr. 30) mit dem Anstieg der Basaltemperatur am 8. Tag zusammenfielen und in dem anderen Fall sogar vor dem Anstieg der Basaltemperatur auftrat. Andererseits wurden durch Clomiphen Ovulationen auch ohne vorausgegangenen regressiven Effekt induziert, bei denen die Veränderungen der Kolpocytologie dem Basaltemperaturanstieg zeitlich nachfolgten. Eine eindeutige Beeinflussung des Zervixfaktors und der Kolpocytologie durch Clomiphen zum Ovulationstermin konnten wir also nicht nachweisen. Eventuell reagiert die Scheidenepithelproliferation auf Clomiphen etwas träger als der Zervixfaktor und die Basaltemperatur.

Sämtliche Ovulationstermine lagen zwischen dem 7. - 18. Tag. Bei einer größeren Zahl von Patientinnen (120 Patientinnen und 720 Ovulationen) fanden Boutselis et al. (8), daß die Ovulation zwischen dem 5. und 12. Tag nach der letzten Clomiphengabe eintrat, also etwas später als in unseren Fällen. Wir stimmen aber mit Taubert (66), Bettendorf (6), Döring (19) und Zander (73) in der Frage des Ovulationstermines gut überein.

Ad 3:

Ein eindeutiges Verhalten des Zervixfaktors und der Kolpocytologie bei den Patientinnen, bei denen keine Ovulationen ausgelöst wurden, ist nicht festzustellen. Alle Spielarten von Kombinationen des Zervixfaktors und der Kolpocytologie sind möglich. So zeigten die beiden Kriterien in einigen Verläufen weder einen Anstieg noch Abfall im Vergleich zur Ausgangssituation. Die Kolpocytologie bewegte sich bei den meisten dieser Fälle in niedrigen bis mittleren Bereichen.

Etwas überraschend war die Diskrepanz zwischen stark ausgeprägtem Zervixfaktor und niedriger Scheidenepithelproliferation, diese Konstellation gab häufig den Anlaß zu einem zusätzlichen erfolglosen Therapieversuch mit HCG.

Diczfalusy et al. (17) fanden, daß das kolpocytologische Bild bei durch Gonadotropine induziertem hohen Oestrogenspiegel durch gleichzeitig gegebenes Testosteronpropionat verringert werden kann. Dieser Frage wurde in diesem Zusammenhang nicht nachgegangen.

Ad 4:

Der Nachweis der erfolgten Ovulation ist bei sterilen Patientinnen nicht einfach zu führen, wir haben uns wie auch andere Untersucher (6, 19, 49, 66, 73) bei der Beurteilung des Verlaufes primär nach der Basaltemperatur gerichtet und dann sekundär eine fehlende oder vorhandene Übereinstimmung mit der Kolpocytologie registriert. Danach haben wir die Entscheidung getroffen, ob ein Follikelsprung stattgefunden hat oder nicht. In wenigen Fällen lagen stichprobenartige Hormonanalysen und Strichabradate vor. In einigen Fällen wurde die Situation noch dadurch erschwert, daß die Patientinnen zwar zum Ovulationstermin, aber danach nicht mehr zur Untersuchung erschienen sind.

In der Literatur (56, 66) wird über nicht selten auftretende Diskrepanzen zwischen dem Verlauf der Basaltemperatur und den morphologischen und hormonellen Veränderungen nach Clomiphengabe berichtet. Es wurden Schwangerschaften und sekretorische Umwandlungen des Endometriums bei Kurvenverläufen diagnostiziert, die keinen biphasischen Temperaturverlauf erkennen ließen. Wir mußten den gleichen Verdacht in den Fällen Nr. 15 und 22 äußern, im Fall Nr. 22 wurde nach dieser Clomiphenbehandlung eine Gravidität diagnostiziert. Man muß aber doch berücksichtigen, daß auch in normalen ovulatorischen Zyklen manche Frauen keinen typischen Temperaturanstieg aufweisen (50).

Pildes (56) beschreibt auch Fälle mit typischem Temperaturanstieg, dagegen ergab die Strichcurettage keinen Hinweis auf eine stattgefundene Ovulation. Die Ursache des Temperaturanstiegs lag seiner Meinung nach in der Entwicklung kleiner der Palpation entgangener Luteinzysten. Nach mehreren Clomiphenbehandlungen soll auch nach Fukunushi (21)

eine zunehmende Nivellierung der Basaltemperaturkurve eintreten, die Gründe dafür sind unbekannt. Wir fanden dafür keinen Anhalt in unserem Material.

War die Beurteilung der Verläufe anhand der Basaltemperatur relativ einfach und sicher, so traten vor allem bei der Kolpocytopologie, etwas weniger bei dem Zervixfaktor diagnostische Schwierigkeiten auf.

Die Haufenbildung und Fältelung der pyknotischen und eosinophilen Zellen in der Gelbkörperphase sahen wir dreimal, in denen sicher auf Grund der beiden anderen Kriterien keine Ovulation induziert worden ist. (Nr. 7/12/28). Normalerweise reagiert die Vaginalschleimhaut sehr empfindlich auf jede hormonale Veränderung. Warum nach Clomiphen dieses sonst so eindeutige kolpocytopologische Bild während der Gelbkörperphase irreführt, vermögen wir nicht zu sagen. Im Gegensatz dazu sah Alfieri (1) bei seinen Patientinnen, die mit einer Ovulation auf Clomiphen reagierten, jedesmal das für die Gelbkörperphase typische kolpocytopologische Bild, und er glaubt, daß diese Veränderungen ein untrüglicher Nachweis einer durch Clomiphen induzierten Ovulation sind. Dieser Meinung können wir uns auf Grund unserer Untersuchungen nicht anschließen.

Eine häufige Zytolyse und auch graviditätsähnliche kolpocytopologische Befunde, wie Fukunushi (21) und Voegeli et al. (71) sie beschrieben haben, konnten wir nicht bestätigen.

Obwohl die Kolpocytopologie sicher ihren berechtigten Platz in der Zyklusdiagnostik hat, halten wir in Übereinstimmung mit anderen Autoren (7, 56, 68, 71) die Kolpocytopologie zum Nachweis der Ovulation und der Gelbkörperphase nach Clomiphengabe für wenig geeignet.

Im Gegensatz zu der Kolpocytopologie bot der Zervixfaktor in Korrelation zur Basaltemperatur doch eine etwas größere diagnostische Sicherheit. Bei den Fällen, bei denen sicher eine Ovulation eingetreten ist, war der Nachweis mit Hilfe des Zervixfaktors eindeutig zu führen. Wir kön-

nen uns dabei der Meinung von Pildes (56) nicht anschließen, der auch den Zervixfaktor zum Nachweis der Ovulation und der Gelbkörperphase für nicht geeignet hält.

Ad 5:

Bei der Bewertung der einzelnen Kriterien angesichts der besonderen Situation in der Sterilitätssprechstunde einer großen Frauenklinik halten wir die Bestimmung des Zervixfaktors nach Clomiphengabe zur Festlegung des möglichen Konzeptionsoptimums für ausreichend, während die Basaltemperaturkurve uns ziemlich sicher Auskunft über eine erfolgte Ovulation und das Bestehen eines Corpus luteum gibt.

Da die Kolpocytologie nach Clomiphengabe zum Teil sehr widersprüchliche und unsichere Ergebnisse zeigt, werden wir in späteren Untersuchungen auch wegen des relativ großen Arbeitsaufwandes darauf verzichtet. Unsere Erfahrungen decken sich mit denen von Lübke (46), der hinsichtlich der Verwertbarkeit der drei Kriterien für die Bestimmung des Ovulationstermines bei sterilen Frauen fand, daß der Zervixfaktor und die Basaltemperatur relativ zuverlässig sind, während die Kolpocytologie doch in hohem Maße versagte.

Die Basaltemperatur scheint die gleiche Sicherheit wie im Spontanzyklus zu bieten, während der Zervixfaktor etwas größere Abweichungen zeigt. Einerseits liegt das wahrscheinlich an der individuellen hormonalen Ausgangssituation, andererseits an dem unterschiedlichen Einfluß des Clomiphens. Zur Kolpocytologie wäre zu bemerken, daß nach Pundel (58) schon im normalen Zyklus eine große Streuung der Befunde verschiedener Untersucher die Regel ist.

Bei der dargestellten flexiblen zeitlichen Korrelation zwischen Clomiphengabe und Ovulationstermin sollten den Patientinnen mit Kinderwunsch vom 7. bis 18. Tag nach Beginn der Clomiphengabe Kohabitationen empfohlen werden, wobei der Zervixfaktor häufiger kontrolliert werden müßte. In den besonders gelagerten Fällen, in denen gleichzeitig eine Potenzschwäche des Partners besteht, muß man der Patientin ra-

ten, sich ab 5. - 6. Tag nach Beginn der Clomiphengabe täglich untersuchen zu lassen, um so mit Hilfe des Zervixfaktors das Konzeptions-optimum herauszufinden. Eine Kontrolle des Zervixfaktors vor Beginn der Clomiphentherapie halten wir außerdem zur Beurteilung der hormonalen Ausgangssituation für unerlässlich. Natürlich sollte während dieser Untersuchungen die Basaltemperaturkurve kontrolliert werden, sowie auf Verträglichkeit und mögliche Nebenwirkungen des Clomiphens wie Überstimulierung u. ä. geachtet werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei 30 anovulatorischen Patientinnen wurde in 44 Behandlungen der Einfluß des Clomiphens auf die Basaltemperaturkurve, den Zervixfaktor und die Kolpocytopologie analysiert. Die Untersuchungen führten zu folgenden Ergebnissen, die diskutiert wurden:

- 1) 12 Ovulationen wurden mit Hilfe der drei Kriterien sicher diagnostiziert. In weiteren 7 Verläufen erschien die Ovulation fraglich. Der Follikelsprung erfolgte in einem Zeitraum von 7 - 18 Tagen nach Beginn der Clomiphengabe. Der Ovulationstermin konnte auf einen Zeitraum von 2 - 5 Tagen begrenzt werden.
- 2) Ein obligatorischer regressiver Effekt als Ausdruck eines anti-oestrogenen Wirkungsmechanismus während und nach Clomiphengabe auf Zervixfaktor und Kolpocytopologie konnte nicht bestätigt werden. Dagegen zeigte sich in vielen Fällen keine Beeinflussung, in einigen Fällen sogar ein Anstieg bzw. Zunahme der entsprechenden Kriterien. Zur weiteren Klärung dieses Problems könnten nur kontinuierliche Hormonanalysen beitragen.
- 3) Die Kolpocytopologie ist zum Nachweis der Ovulation und der Gelbkörperphase nicht geeignet.
- 4) Eine eindeutige Beeinflussung der drei Kriterien zum Ovulationstermin wurde nach Clomiphen nicht gesehen.
- 5) Die Basaltemperatur und der Zervixfaktor sind nach Clomiphenebehandlung relativ sichere Kriterien zur Diagnostik der Ovulation und der Gelbkörperphase. Beide Kriterien werden für die Verlaufsbeobachtung und Beratung in der Sterilitätssprechstunde empfohlen.

Literaturverzeichnis

1. Alfieri, G. : Study on the vaginal cytology in clomiphene treated patients. Presented at the 4th Italian Symposion on Sterility, Varenna, Italy, May 28 - 29, 1965.
2. Cargille, C.M., Ross, G.T., Bardin, C.W. : Clomiphene and Gonadotrophin in men. *Lancet* 1968 II, S. 1298.
3. Barton, M., Wiesner, P.B. : Thermogenetic effect of progesterone. *Lancet* 1945 II, S. 671.
4. Bergmann, P. : Sexual cycle, time of ovulation and time of optimal fertility in women. *Acta Obst. et Gyn. Scand.* XXIX, Supp. 4, S. 119, 1950.
5. Bettendorf, G. : Die Regulation der Ovarialfunktion. *Ärztli. Forsch.* 16, I, S. 308, 1962.
6. Bettendorf, G., Breckwoldt, M., Bordasch, C., Neale, C. : Die Behandlung der Ovarialinsuffizienz mit Clomiphen. *DMW* 20, S. 995 - 1002, 1968.
7. Boquoi, E., Hammerstein, J. : Discrepancies between cyolpocytology and urinary steroid hormone excretion in women treated with clomiphene citrate or gonadotrophins for anovulatory sterility. *Acta Cytologica*, Vol 13, No. 6, pp. 332 - 346, 1969.
8. Boutselis, J.G., Vorys, N., Ullery, J.C. : Control of ovulation time and cycle length with clomiphene citrate. *Amer. J. of Obst. and Gynec.* Vol 97, No. 7, pp. 949 - 957, 1967.
9. Breinl, H. : Der diagnostische Wert funktionscytopogischer Untersuchungen bei der Behandlung mit Gonadotrophinen und mit Clomiphen. Vortrag auf der Tagung der Mittelrhein. Ges. f. Geburtsh. und Gynäk. u. der Bayr. Ges. f. Geburtsh. und Gynäk. in Würzburg am 4.5.68.

10. Brown, J.B.: A chemical method for the determination of oestriol, oestrone and oestradiol in human urine. *Biochem. J.* 60, 185, 1955.
11. Buschbeck, H.: Neuere Erkenntnisse über die Ovarialfunktion und ihre bildliche Darstellung. *Zentralblatt für Gynäkologie Leipzig*, 76. Jahrg. S. 1631 - 1637, 1954.
12. Buxton, C.L., Engle, E.T.: Time of Ovulation. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 60, 539, 1950.
13. Charles, D., Loraine, J.A., Bell, E.T. and Harkness, R.A.: Further observations on the induction of ovulation with clomiphene. *Fertil. and Steril.* 17, S. 331 - 362, 1966.
14. Cliff, A.F.: Observations on certain rheological properties of human cervical secretion. *Proc. roy. Soc. Med.* 39, p. I, 1945.
15. Cohen, M.R. and Perez-Pelaez, M.: The effect of norethindronacetate combined with ethinylestradioal, clomiphene citrate, and dydrogesterone on Spinnbarkeit. *Fertil. and Steril.* 16, pp 141 - 150, 1965.
16. Davis, M.E.: The clinical use of oral basal temperatures. *J. Amer. med. Ass.* 130, pp. 929, 1946.
17. Diczfalusy, E., Johannisson, E., Tillinger, K.G. and Bettendorf, G.: Comparison of the clinical and steroid metabolic effect of human pituitary and urinary gonadotrophins in amenorrhoeic women. *Acta Endocrinol* 90, p. 35, 1964.
18. Döring, G.K.: Der Temperaturzyklus der Frau. Eine Übersicht über die Grundlagen und die Anwendungsmöglichkeiten der Temperaturmessung als Methode der Zyklusanalyse. *Ärztli. Forsch.* 6, 9. 13, 1952.
19. Döring, G.K.: Über den anovulatorischen Zyklus als Sterilitätsursache und seine Behandlung mit Clomiphene. *Fortschr. Med.* 86, S. 395 - 398, 1968.

20. Elert, R. : Über den Mechanismus der thermogenetischen Wirkung des Progesterons. Geburtsh. u. Frauenheilk. 11, S. 325, 1951.
21. Fukunushi, H. : Chemical induction of ovulation with clomiphene and its mechanism. Kobe J. med. Sci. 12, pp. 207 - 230, 1966.
22. Goldfarb, A. F. : Pregnancy following clomiphene therapy . Presented at the meeting of the Pacific Coast Fertility Society, Las Vegas, Nevada, Oct. pp. 28 - 31, 1965.
23. Greenblatt, R. B., Barfield, W. E., Jungck, E. C. and Ray, A. W. : Induction of ovulation with MRL-41. Preliminary report. J. Amer. med. Assoc. 178, pp. 101 - 104, 1961.
24. Greenblatt, R. B. and Mahesh, V. B. : Induction of ovulation with clomiphene citrate. In "The Year Book of Endocrinology" (1964 - 1965 Year Book Series). T. B. Schwartz, Ed. Chicago, Year Book of Medical Publishers Inc., pp. 248 - 268.
25. Greenblatt, R. B. : Clomid in the management of menstrual disorders. Vth World Congress on Fertility and Sterility, Stockholm, June 16 - 22, 1966.
26. Halbrecht, J. : Ovarian function and body temperature. Lancet II, S. 249, 1945.
27. Hammerstein, J. : Die zentrale Steuerung der Nebennierenrinden- und Keimdrüsenfunktion und ihre Störungen. Zschr. f. ärztl. Fortbild. 56, 9, 1967.
28. Hammerstein, J. : Physiologie und Diagnose der Ovulation. Vortrag "Deutsche Therapiewoche" Karlsruhe am 7.6.69.
29. Hammerstein, J. : Über die hormonale Auslösung physiologischer und pathologischer Gebärmutterblutungen. In: Gewebs- und Neurohormone, Physiologie des Melanophorenhormons. Berlin-Göttingen-Heidelberg, Springer Verlag, S. 241, 1962.
30. Hammerstein, J. : Amenorrhoe, Einteilung und Diagnostik. Vortrag vor der "Akademie für ärztl. Fortbildung", 6.11.1968.

31. Hammerstein, J.: Dysfunktionelle Blutungen (Dyshormonale Blutungsstörungen). Der Gynäkologe Bd. I, 3. Heft, S. 112 - 122, 1969.
32. Hammerstein, J.: Mündliche Mitteilung.
33. Hammerstein, J.: Gefahren der ovariellen Überstimulierung bei Anwendung von Clomiphen und Gonadotrophinen zur Ovulationsauslösung. Geburtsh. u. Frauenheilk. 27, S. 1125, 1967.
34. Hammerstein, J., Rice, B.F. and Savard, F.: Steroid formation in the human ovary : I. Identification of steroids formed in vitro from acetate-1-14 C in the corpus luteum. J. clin. Endocrin. 24, S. 597, 1964.
35. Hammerstein, J.: Mode of action of clomiphene. Acta Endocrin., Vol 60, pp. 635 - 644, 1969.
36. Hammerstein, J.: Die Ausscheidung von Steroiden und Gonadotropinen im anovulatorischen Cyklus der Frau. Arch. Gynäk. 200, S. 638 - 658, 1965.
37. Harkness, R.A., Bell, E.T., Loraine, J.A., Morse, W.I.: The effect of clomiphene on endocrine function in normal men. J. Endocrine. 31, pp. 33 - 61, 1964.
38. Heinrichs, H.D., Zander, J.: Die Ausscheidung hypophysärer Gonadotropine bei Frauen mit Störungen der Ovarialfunktion vor und während der Behandlung mit Clomiphen (MRL-41). Klin. Wschr. 42, S. 15 - 21, 1964.
39. Heller, C.G. and Moore, D.J.: Dichotomy between total gonadotrophins (HPG) and ICSH excretion produced by clomiphene. Clin. Res. 11, p. 111, 1963.
40. Holtkamp, D.E., Staples, R.E., Greslin, J.G.: Clomiphene pharmacodynamics in animals. Excerpta Medica Foundation p. 206, 1966.

41. Keller, P. J., Naville, A. H. und Wyss, H.: Medikamentöse Beeinflussung der hypophysären Gonadotropine durch Clomiphen. *Gynecologia* 162, S. 402 - 411, 1966.
42. Klinefelter, H. F., Albright, F., Griswold, G. C.: Experience with a quantitative test for normal or decreased amounts of FSH in the urine in endocrinological diagnosis. *J. Clin. Endocrin.* 3, p. 529, 1943.
43. Klopfer, A., Michie, E. A., Brown, J. B.: A method for the determination of urinary pregnanediol. *J. Endocrin.* 12, p. 209, 1955.
44. Loraine, J. A.: The effect of anti-ovulatory compounds on hormone excretion. *Int. J. Fertil.* 9, pp. 155 - 165, 1964.
45. Loraine, J. A.: The effect of clomiphene (MRL-41) on hormone excretion in human subjects. *Proc. roy. Soc. Med.* 59, p. 27, 1965.
46. Lübke, F.: Über den Wert der Zyklusbeobachtung als diagnostische Methode bei der sterilen Patientin. *Habilitationsschrift Berlin* 1968.
47. Merrell, WmS. Company, Cincinnati: Clomiphene citrate (Clomid), (Official Literature on New Drugs). *Clin. Pharmacol. Ther.* 8, pp. 891 - 897, 1967.
48. Morsier de, G., Gauthier, G.: La dysplasie olfacto-génitale. *Neuropathologie endocrinologie et génétique*. 22. Congr. Soc. Gynec.-Franc. Straßburg, p. 139, 1964.
49. Naville, A. H., Kistner, R. W., Wheatley, R. E., Rock, J.: Induction of ovulation with clomiphene citrate. *Fertil. and Steril.* 15, pp. 290 - 309, 1964.
50. Ober, K. G.: Aufwachtemperatur und Ovarialfunktion. *Klin. Wschr.* 30, S. 357, 1952
51. Palmer, A.: The diagnostic use of the basal of the basalbody tem-

- perature in gynecology and obstetrics. In: Gynecology and Obstetrics, Bd. 3, hsg. von Davis, Prior. Hagerstown 1950.
52. Palmer, R.: La stérilité involontaire. Masson, Paris, 1950.
 53. Palmer, R.: Les tests de l'ovulation chez la femme. 10. Congr. franc. Gynec. Lyon 1946.
 54. Papanicolaou, G.N.: General survey of a vaginal smear and its use in research and diagnosis. Amer. J. Obstet. Gynec. 51, p. 316, 1946
 55. Papanicolaou, G.N. zitiert nach Smolka, H. und Soost, H.J.: Grundriß und Atlas der gynäkologischen Cytodiagnostik, 2. Auflage, 6. Thieme Verlag Stuttgart, 1964.
 56. Pildes, R. B.: Induction of ovulation with clomiphene. Amer. J. Obstet. Gynec. 91, pp. 466-479, 1965.
 57. Plotz, E.J. in Merrell, The WmS., Comp. Kasuistische Berichte.
 58. Pundel, J.P.: Précis de colpocytologie hormonale. Masson, Paris, 1966.
 59. Rauscher, H.: Vergleichende Untersuchungen über das Verhalten des Vaginalabstriches, der Zervixfunktion und der Basaltemperatur im zweiphasischen Zyklus. Geburtsh. u. Frauenheilk. 4, S. 327, 1954.
 60. Riley, G.M., Evans, T.N.: Effects of clomiphene citrate on an-ovulatory ovarian function. Amer. J. Obstet. Gynec. 89, pp. 413 - 420, 1965.
 61. Rydberg, E.: Observation on the cristallisation of the cervical mucus. Acta Obstetr. Gynec. scand. 28, S. 172, 1948.
 62. Smith, O.W., Smith, G.V., Kistner, R.W.: Action of MER-25 and of clomiphene on the human ovary. J. Amer. med. Ass. 184, pp. 878-886, 1963.
 63. Smith, O.W.: The effect of clomid on estrogen secretion and meta-

- bolism. Amer. J. Obstet. Gynec. 94, pp. 440 - 443, 1960.
64. Smolka, H. und Soost, H. J.: Grundriß und Atlas der Gynäkologischen Cytodiagnostik, 2. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart, 1969.
 65. Sos, A.: Biologie des zervikalen Schleimes. Gynaecologia (Basel). 140, S. 287, 1955.
 66. Taubert, H. P.: Die medikamentöse Auslösung der Ovulation mit Clomiphén. Der Gynäkologe, Bd. I, 3, 1969, S. 139 - 148.
 67. Thompson, R. J., Mellinger, R. C.: The effects of Clomiphene citrate in patients with pituitary-gonadal disorders. Americ. J. Obstet. Gynec. 92, 1955.
 68. Van Campenhout, J., Simard, R., Leduc, B.: Antiestrogenic effect of clomiphene in the human being. Fertil. Steril. 19, 5, pp. 700 - 706, 1968.
 69. Van de Velde, Th. H.: Über den Zusammenhang zwischen Ovarialfunktion, Wellenbewegung und Menstrualblutung. Bohn, Haarlem, 1904.
 70. Viergiver, E., Pommerenke, W. T.: Viscosity of cervical mucus and its correlation with basal temperature. Amer. J. Obstet. Gynec. 51, p. 192, 1946.
 71. Voegeli, H., Beeguer, J., Geisendorf, W., Léderrey, P. et Riotton, G.: Expérimentation clinique avec un inducteur d'ovulation le citrate de clomiphène ou MRL-41. Méd. et Hyg. 23, 526 - 529, 1965.
 72. Zander, J.: Progesteron in human blood and tissue. Nature (London) p. 406, 1954.
 73. Zander J. und Buntru, G.: Stimulierung der Ovarialfunktion durch Clomiphén (MRL-41) bei Frauen ohne natürliche Ovulation. Geburt. u. Frauenheilk. 23, S. 871 - 890, 1963.
 74. Zander, G. und Holzmann, K.: Der menstruelle Zyklus in "Gynä-

kologie und Geburtshilfe", Bd. I, S. 274, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1969.

75. Zondek, B., Rozin, S.: Cervical mucus arborisation: Its use in determining of corpus luteum function. Obstet. and Gynec. 3, p. 463, 1954.

Herrn Prof. Dr. J. Hammerstein danke ich für die Überlassung des Themas und für seinen Rat und seine Geduld während der Abfassung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. H. Lax bin ich für die Möglichkeit, an der Universitätsfrauenklinik Charlottenburg die Untersuchungen durchzuführen, zu Dank verpflichtet.

Herrn Dr. med. E. Boquoi danke ich für die Ratschläge, die die cytologischen Untersuchungen betreffen.

Lebenslauf

Am 7.6.1943 wurde ich in Berlin geboren, meine Eltern waren der Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe Dr. med. Dr. phil. Herbert Meckies und seine Ehefrau Adelheid Meckies, geb. Storkebaum.

Von 1949 bis 1953 besuchte ich die Volksschule, ab 1953 bis 1962 das math. -ntw. Gymnasium in Schwerte/Ruhr. Dort bestand ich im Februar 1962 die Reifeprüfung.

Mein Studium der Medizin ab Sommersemester 1962 gliederte sich wie folgt:

5 Semester vorklinische Medizin an der Universität Hamburg,
Abschluß mit der ärztlichen Vorprüfung im Oktober 1964.

6 Semester klinische Medizin an den Universitäten Düsseldorf (1),
Berlin (3), Köln (2).

Die ärztliche Prüfung bestand ich am 14.12.1967 an der Universität Köln.

Während meiner Medizinalassistentenzeit vom 1.1.1968 bis 31.12.1969 habe ich 8 Monate im Pathologischen Institut der Städt. Krankenanstalten Dortmund, 4 Monate in der geb. -gyn. Abteilung des Kreiskrankenhauses Detmold, 6 Monate in der II. Chirurgischen Universitätsklinik Köln und 6 Monate in der II. Med. Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Harburg gearbeitet.

Am 1.1.1970 erhielt ich die Approbation. Meinen Wehrdienst leistete ich vom 6.1. bis 6.4.1970 ab. Seit dem 1.5.1970 arbeite ich als wissenschaftlicher Assistent an der Universitätsfrauenklinik des Klinikums Steglitz der Freien Universität Berlin.

